

Гарбузова Е. В.¹, Полонская Я. В.¹, Каштанова Е. В.¹, Стахнева Е. М.¹,
Шрамко В. С.¹, Мурашов И. С.², Кургузов А. В.², Чернявский А. М.², Рагино Ю. И.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –

филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ,
Новосибирск, Россия

АДИПОКИНЫ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Цель	Изучение метаболических молекул (адипонектина, адипсина, резистина, глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1, глюкагона, секретина) жировой ткани в атеросклеротических бляшках (АСБ) и их ассоциаций с нестабильностью АСБ у мужчин с коронарным атеросклерозом.
Материал и методы	Метаболические молекулы (адипоцитокينات и метаболические гормоны) жировой ткани могут действовать как ферменты, гормоны или факторы роста при модуляции инсулино-резистентности и метаболизма жиров и глюкозы и оказывать косвенное влияние на течение атеросклеротического процесса. В исследование включены 48 мужчин, у которых было забрано 139 образцов коронарных артерий (КА) при операции коронарного шунтирования после получения информированного согласия. Согласно гистологическому заключению, 84 (60,4%) бляшки в КА были стабильные, 44 (31,7%) – нестабильные, 11 гистологических образцов – условно не измененная интима КА (7,9%). Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 («MILLIPLEX», Германия) определяли в гомогенатах АСБ концентрацию адипонектина, адипсина, резистина, глюкагоноподобного пептида-1, глюкагона, секретина. В ходе исследования у пациентов учитывались демографические и антропометрические характеристики, анамнез заболевания, наличие хронических заболеваний.
Результаты	Уровень глюкагона в условно не измененной интима был ниже, чем во фрагментах стабильных АСБ в 2,1 раза, во фрагментах нестабильных АСБ – в 1,7 раза, однако уровень глюкагона в стабильных АСБ был в 1,28 раза выше, чем в нестабильных АСБ. Уровень секретина в условно не измененной интима также был ниже, чем в стабильных АСБ, в 1,7 раза, при этом в стабильных АСБ уровень секретина был в 1,2 раза выше, чем в нестабильных АСБ. Уровень адипонектина прямо коррелировал с концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови ($r=0,286$; $p=0,002$), а концентрация секретина обратно коррелировала с концентрацией ХС ЛВП в сыворотке крови ($r=-0,199$; $p=0,038$). Шанс наличия нестабильной АСБ (по отношению к условно не измененной интима) повышается на 35,8% с увеличением уровня глюкагона в АСБ на 1 пг/мг белка. Шанс наличия стабильной АСБ (по отношению к неизмененной интима) повышается на 29,4% с увеличением уровня глюкагона в АСБ на 1 пг/мг белка и на 10,1% с увеличением уровня секретина в АСБ на 1 пг/мг белка.
Заключение	Уровень адипонектина в АСБ прямо, а секретина – обратно коррелирует с концентрацией ХС ЛВП в сыворотке крови. Наличие как стабильных, так и нестабильных атеросклеротических бляшек прямо ассоциировано с уровнем глюкагона в бляшках у мужчин с коронарным атеросклерозом. Уровень секретина в атеросклеротических бляшках прямо ассоциирован со стабильностью бляшки у мужчин с коронарным атеросклерозом. Выявленные маркеры в случае дальнейшего более тщательного изучения при атеросклеротическом поражении могут быть использованы в качестве потенциальных мишеней терапии.
Ключевые слова	Коронарный атеросклероз; мужчины; атеросклеротическая бляшка; глюкагон; секретин; адипонектин
Для цитирования	Garbuzova E.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Murashov I.S. et al. Biomolecules of Adipose Tissue in Atherosclerotic Plaques of Men With Coronary Atherosclerosis. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(8):39–47. [Russian: Гарбузова Е.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М., Шрамко В.С., Мурашов И.С. и др. Адипокины в атеросклеротических бляшках у мужчин с коронарным атеросклерозом. <i>Кардиология</i> . 2024;64(8):39–47].
Автор для переписки	Гарбузова Евгения Витальевна. E-mail: stryukova.j@mail.ru

Введение

По данным многих исследований, жировая ткань является не только самым большим энергетическим депо в организме, но и сложным эндокринным органом, который вырабатывает множество хемокинов, цитокинов и адипокинов, необходимых для поддержания гомеостаза организма [1, 2]. Поскольку ожирение считается фактором риска, связанным с атеросклерозом, в последние годы многие исследования были предприняты с целью установить связь между атеросклерозом и жировой тканью [3–6]. Хотя минимальное количество жировой ткани необходимо для жизни, ее избыток при ожирении связан с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Как исследования на животных, так и клинические исследования показывают, что воспаление и дисфункция жировой ткани при ожирении, приводящие к аномальной выработке адипоцитокинов, являются ключевыми процессами, которые связывают ожирение с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Однако следует отметить, что взаимосвязь между ССЗ и ожирением часто не является прямой, о чем свидетельствуют так называемые парадоксы ожирения, а именно наблюдения, согласно которым увеличение жировой массы тела не всегда увеличивает заболеваемость или смертность, снижение процента жировой ткани не всегда улучшает здоровье пациентов, а увеличение массы жира в организме иногда снижает заболеваемость или смертность от ССЗ [7].

В настоящее время известно, что адипокины играют важную роль в патофизиологии ССЗ [8]. Эти молеку-

лы могут действовать как ферменты, гормоны или факторы роста при модуляции инсулинорезистентности и метаболизма жиров и глюкозы и, следовательно, оказывать косвенное влияние на течение атеросклеротического процесса [9]. Адипоцитокины могут реализовывать свое действие не только в системном кровотоке, но и локально, например, в атеросклеротических бляшках (АСБ). Однако небольшой диаметр коронарной артерии (КА) и трудности в получении гистологического материала ограничивают количество проведенных исследований с АСБ [10–13], тем более малочисленны исследования по изучению адипоцитокинов АСБ любой локализации [14–18].

Цель

Изучение метаболических молекул (адипонектина, адипсина, резистина, глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1, глюкагона, секретина) жировой ткани в АСБ и их ассоциаций с нестабильностью АСБ у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

Одномоментное обсервационное фундаментальное исследование (рис. 1) проводилось в рамках совместных научных исследований НИИТПМ – филиала ИЦГ СО РАН и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Исследование одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений (протокол № 2 от 5 июля 2011 г.).

Центральная иллюстрация. Адипокины в атеросклеротических бляшках у мужчин с коронарным атеросклерозом

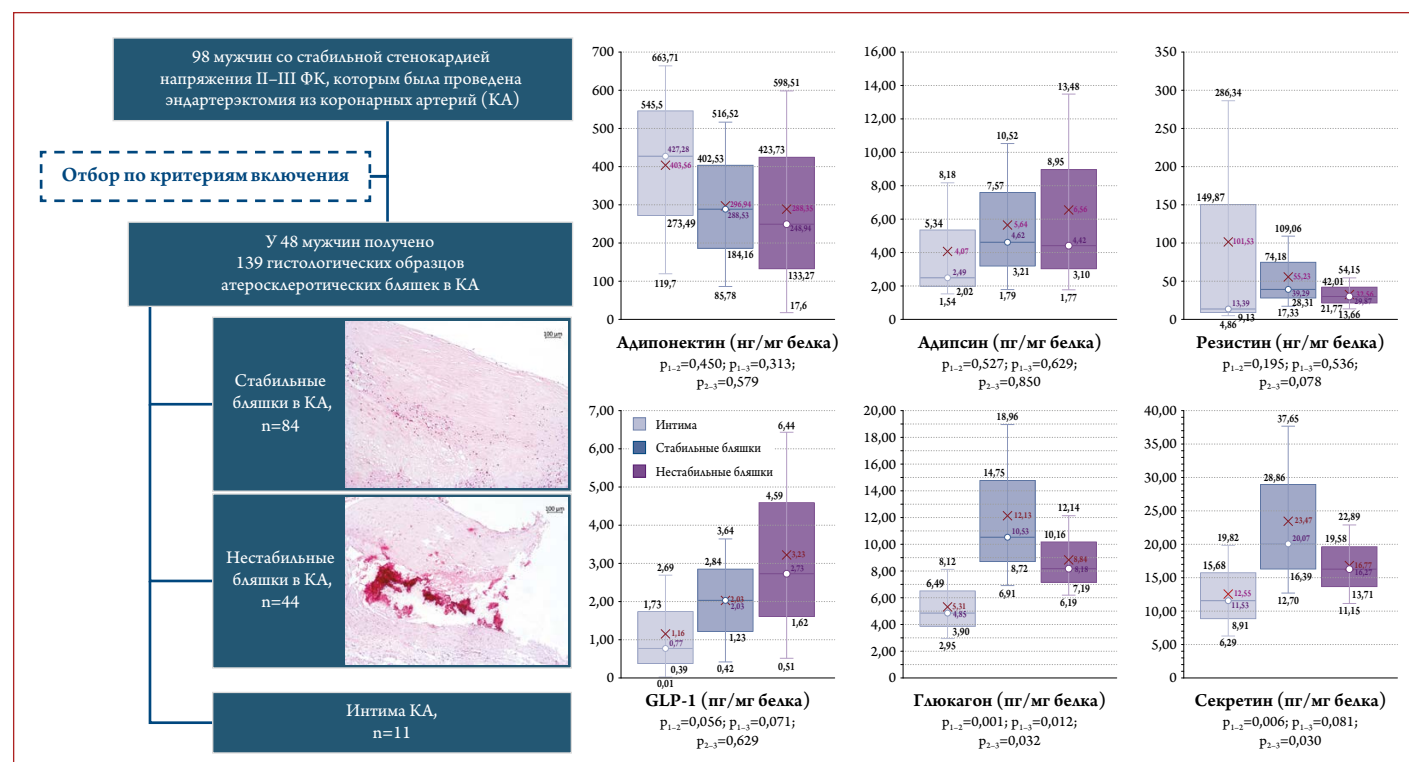
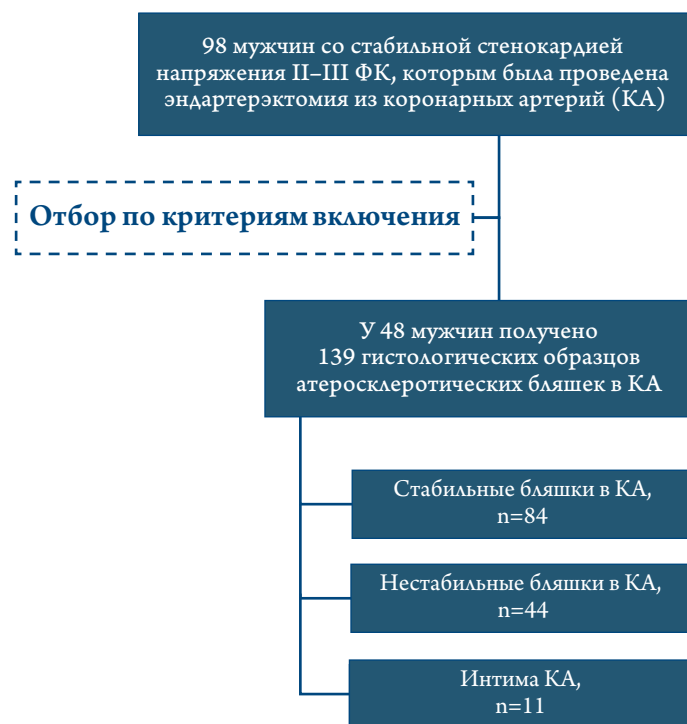


Рисунок 1. Дизайн исследования



ФК – функциональный класс.

Данные и образцы собраны после получения письменно-го информированного согласия от всех участников исследования.

В исследование были включены 98 мужчин в возрасте 46–77 лет (средний возраст $60,2 \pm 7,3$ года) с коронарографически верифицированным атеросклерозом КА по данным коронарографии (КГ), без острого коронарного синдрома (ОКС), со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, госпитализированные в клинику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ на операцию коронарного шунтирования (КШ) в период с 2014 по 2022 г.

Критерии включения на этапе предварительного отбора пациентов: мужской пол; диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), верифицированный по данным КГ; наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или эпизодов стабильной стенокардии напряжения, документированных описанием клинической картины заболевания, результатами электрокардиографии и биохимических анализов крови.

Критерии отказа от включения на этапе предварительного отбора пациентов: женский пол; наличие ОКС давностью менее 6 мес до поступления (нестабильная стенокардия или ИМ); клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в стадии обострения (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность); известные активные онкологические заболевания.

В ходе операции КШ, строго по интраоперационным показаниям, проводилась эндартерэктомия из КА. У 48 мужчин взято 139 гистологических образцов. Все образцы были разделены на 2 части: одна часть была предоставлена в патоморфологическую лабораторию ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ для гистологических исследований. Вторая часть образцов была направлена в Лабораторию клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН для создания гомогенатов.

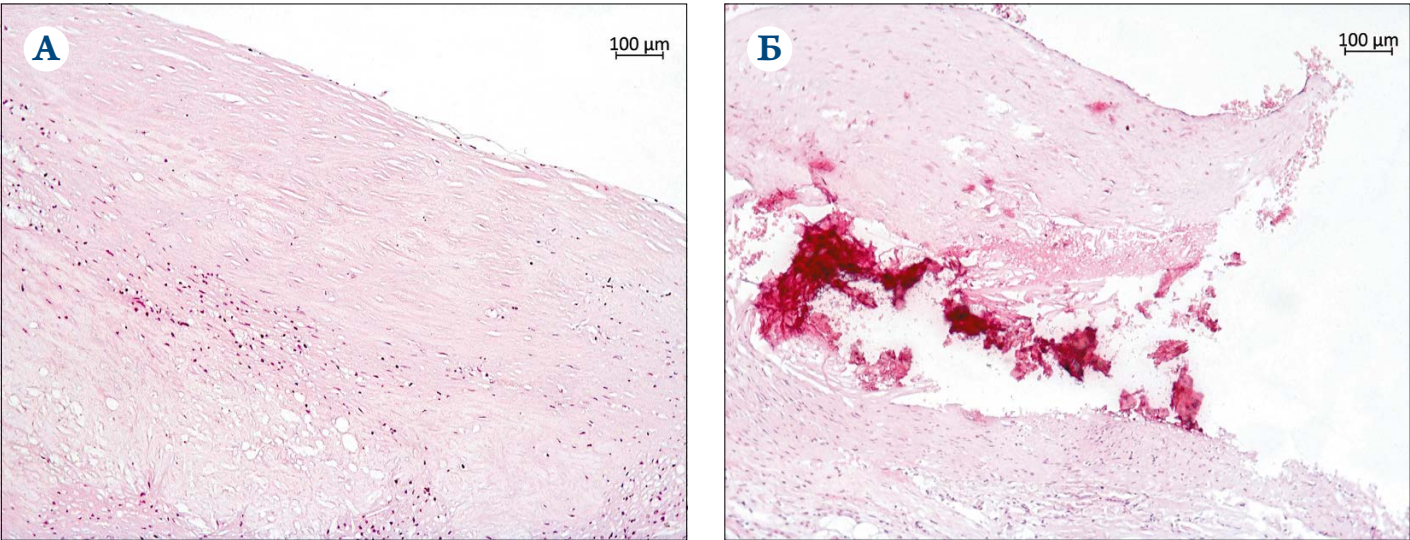
Каждый материал, полученный при эндартерэктомии, содержащий интиму–медиа КА, был продольно и поперечно симметрично разделен на 2–5 фрагментов для гистологических и биохимических исследований. Гистологический материал фрагментов интимы–медиа КА после макроскопического описания образцов (распространенность АСБ, степень сужения просвета артерии, кровоизлияния в структуры АСБ, участки обызвествления, тромбы) и стандартной окраски гематоксилином и эозином и по Ван Гизону изучали на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus. Исследование фрагментов интимы–медиа выявило наличие стабильных и нестабильных АСБ. Стабильная АСБ характеризуется толстой покрышкой, гомогенным липидным ядром, отсутствием воспалительных изменений, а нестабильная – тонкой покрышкой (толщина <65 мкм) или участком истонченной покрышки с очаговой деструкцией эндотелия, воспалительной клеточной инфильтрацией (более 25 клеток в поле зрения длиной 0,3 мм), рыхлым липидным ядром ($>40\%$ объема бляшки) с участками некроза (рис. 2, адаптировано по [19]).

Согласно гистологическому заключению, 84 (60,4%) бляшки в КА были стабильные, 44 (31,7%) бляшки – нестабильные, 11 гистологических образцов были представлены условно не измененной интимой КА (7,9%). По этому критерию все обследованные образцы были разделены на 3 группы.

Для биохимического анализа образцы гомогенизировали с использованием фосфатно-солевого буфера с получением гомогенатов. Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 («MILLIPLEX», Германия), на проточном флуориметре Luminex MAGPIX определяли в гомогенатах АСБ уровни адипоцитокинов (адипонектина, адипсина, резистина, глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1, глюкагона, секретина). Результаты пересчитывали на белок, который был измерен в гомогенатах методом Лоури.

Перед операцией у всех пациентов брали биологический материал (кровь). Биохимические исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Показа-

Рисунок 2. Стабильная фиброзная АСБ с началом атероматоза (А) и нестабильная АСБ (Б)



Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином.
А – АСБ сохраняет целостность толстой фиброзной покрывки и эндотелиальной выстилки, в дистальных от просвета слоях наблюдаются очаговая пенноклеточная инфильтрация и небольшое ядро из кристаллов холестерина, внеклеточных липидов, пенистых клеток;
Б – АСБ представлена участками крупноглыбчатой кальцификации и толстой фиброзной покрывкой с разрывами в области «плеча».
АСБ – атеросклеротическая бляшка.

тели липидного состава крови, уровень глюкозы в крови измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов ThermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).
В ходе исследования учитывали демографические характеристики, анамнез заболевания, наличие хронических заболеваний: сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия, перенесенный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения. Пациентам проводили антропометрию, включающую измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:
$$\text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)} [20].$$

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Переменные с нормальным распределением представлены в виде средней арифметической величины (М) и стандартного отклонения (SD), с непараметрическим распределением в виде медианы и квартилей – в виде Ме [Q1; Q3]. В случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий U Манна–Уитни (для двух независимых групп). Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs). В случае номинальной и порядковой шкалы данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки шанса наличия стабильной/нестабильной АСБ использовали логистическую регрессию со стандартизацией по возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

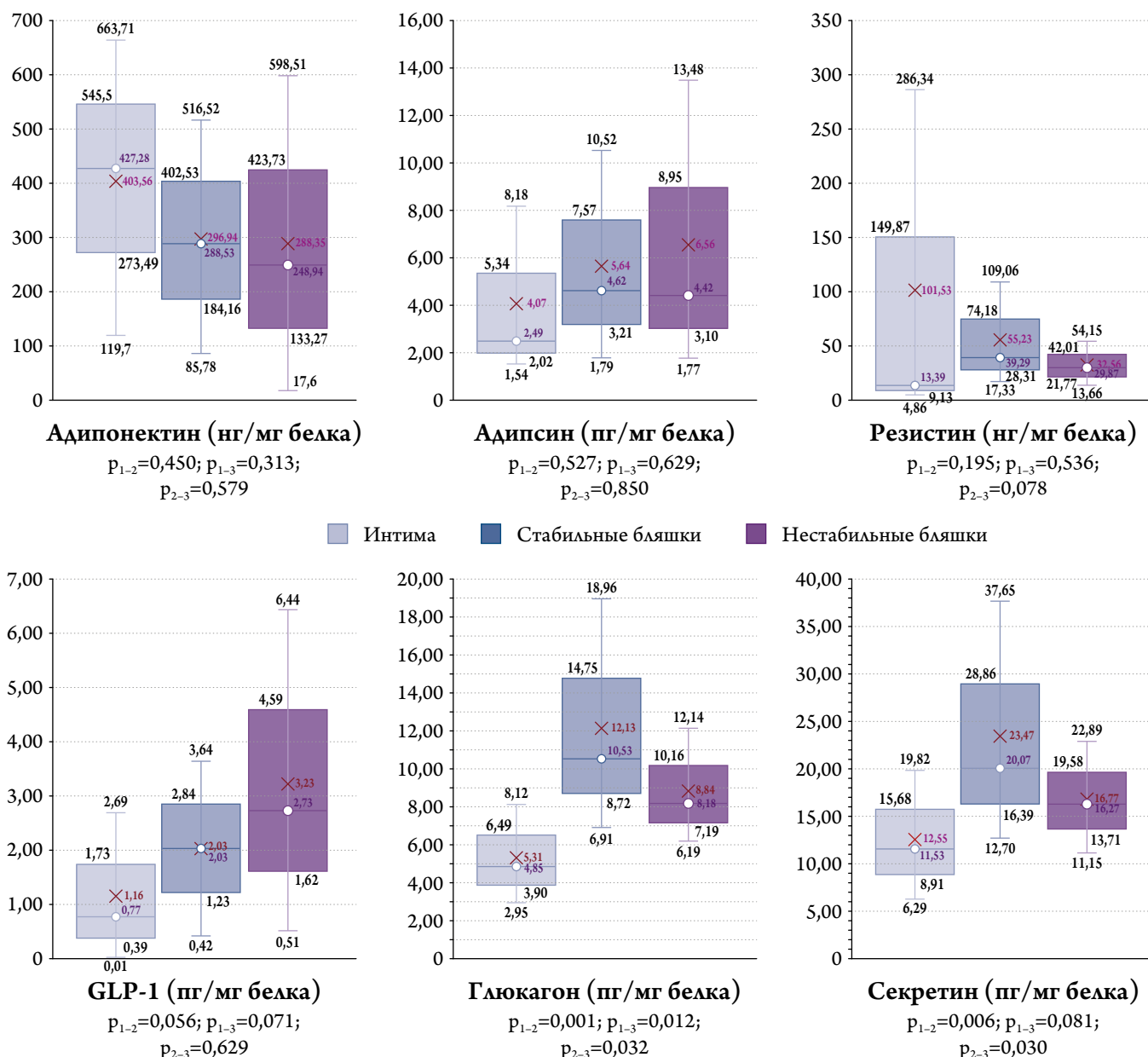
Результаты
В исследование были включены 48 пациентов, средний возраст 58,5 [53,8; 66,0] года, у 37,5% имелось абдоминальное ожирение, 16,7% курили, у 20,8% был СД 2-го типа (табл. 1).
У всех пациентов риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) был очень высоким, в связи с чем все пациенты до оперативного лечения получали статинотерапию в максимально переносимых дозировках (аторвастатин в дозе 40–80 мг или розувастатин в дозе 20–40 мг).

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Средний возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	58,5 [53,75; 66,00]
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3])	28,62 [26,09; 32,74]
ОТ 94 см или более, абс. (%)	18 (37,5)
ОТ, см (Ме [Q1; Q3])	88,00 [82,00; 94,00]
САД, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	134,50 [127,00; 140,00]
ДАД, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	80,00 [80,00; 88,50]
Статус курения, абс. (%)	38 (16,7)
СД 2-го типа, абс. (%)	10 (20,8)
Общий холестерин, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	4,06 [3,38; 4,71]
Триглицериды, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	0,79 [0,59; 0,97]
ХС ЛВП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	0,65 [0,52; 0,84]
ХС ЛНП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	2,95 [2,27; 3,70]
Глюкоза, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	5,70 [5,15; 6,90]

ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 3. Содержание адипоцитокинов в АСБ пациентов с коронарным атеросклерозом, Ме [Q1; Q3]



* – различия между условно не измененной интимой и стабильными АСБ; ** – различия между стабильными и нестабильными АСБ; *** – различия между условно не измененной интимой и нестабильными АСБ.

У 48 пациентов выделено 139 образцов КА. При изучении адипоцитокинов выявлены следующие различия (рис.3): уровень глюкагона в условно не измененной интиме был ниже, чем во фрагментах стабильных АСБ, в 2,1 раза (4,85 [2,95; 8,12] пг/мг белка против 10,53 [6,91; 18,96] пг/мг белка соответственно; $p=0,001$), в условно не измененной интиме ниже, чем в нестабильных АСБ, в 1,7 раза (4,85 [2,95; 8,12] пг/мг белка против 8,18 [6,19; 12,14] пг/мг белка соответственно; $p=0,012$), однако уровень глюкагона в стабильных АСБ был в 1,28 раза выше, чем в нестабильных АСБ (10,53 [6,91; 18,96] пг/мг белка против 8,18 [6,19; 12,14] пг/мг белка соответственно; $p=0,032$). Уровень секретина в условно не измененной интиме также был в 1,7 раза ниже, чем

в стабильных АСБ (11,53 [6,29; 19,82] пг/мг белка против 20,07 [12,70; 37,65] пг/мг белка соответственно; $p=0,006$), при этом в стабильных АСБ уровень секретина был в 1,2 раза выше, чем в нестабильных АСБ (20,07 [12,70; 37,65] пг/мг белка против 16,27 [11,15; 22,89] пг/мг белка соответственно; $p=0,030$).

Не получено различий по содержанию адипонектина, адипсина, резистина и GLP-1 в условно не измененной интиме, стабильных и нестабильных АСБ.

Уровень адипонектина был связан с уровнем адипсина ($r=0,527$; $p<0,001$) и с уровнем резистина ($r=0,205$; $p=0,019$), уровень адипсина – с уровнем резистина ($r=0,278$; $p=0,001$), уровень резистина – с уровнем глюкагона ($r=0,281$; $p=0,001$) и секретина ($r=0,260$; $p=0,003$),

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ ассоциаций содержания адипоцитокинов в АСБ и нестабильности АСБ по отношению к условно не измененной интиме (со стандартизацией по возрасту)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Глюкагон на 1 пг/мг белка	1,358 (1,047–1,762)	0,021
Секретин на 1 пг/мг белка	1,103 (0,993–1,226)	0,067

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

уровень GLP-1 – с уровнем глюкагона ($r=0,209$; $p=0,014$) и секретина ($r=0,204$; $p=0,016$), уровень глюкагона – с уровнем секретина ($r=0,980$; $p<0,001$).

Следующим этапом был проведен корреляционный анализ биохимических показателей (глюкоза крови, общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды) в крови с концентрацией адипоцитокинов в АСБ. Уровень адипонектина прямо коррелировал с уровнем ХС ЛВП в сыворотке крови ($r=0,286$; $p=0,002$, слабая связь), а уровень секретина обратно коррелировал с уровнем ХС ЛВП ($r=-0,199$; $p=0,038$, слабая связь).

При проведении логистического регрессионного анализа выявлено, что шанс наличия нестабильной АСБ (по отношению к условно не измененной интиме) повышается на 35,8% с увеличением уровня глюкагона в АСБ на 1 пг/мг белка. Для секретина модель не достигла статистической значимости (табл. 2). При этом не выявлено ассоциаций уровней секретина и глюкагона с нестабильной АСБ по сравнению со стабильной АСБ.

Шанс наличия стабильной АСБ (по отношению к не измененной интиме) повышается на 29,4% с увеличением содержания глюкагона в АСБ на 1 пг/мг белка и на 10,1% – с увеличением содержания секретина в АСБ на 1 пг/мг белка (табл. 3).

Обсуждение

Одним из важных результатов является прямая корреляция содержания адипонектина в АСБ с уровнем ХС ЛВП в сыворотке крови, и обратная корреляция содержания секретина в АСБ с уровнем ХС ЛВП. Ранее было показано, что концентрация адипонектина в крови коррелирует с различными параметрами метаболизма липопротеидов, в частности, он положительно связан с уровнем ХС ЛВП [21–23]. По результатам проведенного исследования, такая же корреляция прослеживается и для содержания адипонектина в АСБ. При этом корреляции уровней секретина и ХС ЛВП ранее не изучались.

Глюкагон – пептидный гормон, секретируемый альфа-клетками поджелудочной железы в ответ на изменение уровня глюкозы и аминокислот в плазме крови [24]. Классически считается, что глюкагон и инсулин оказы-

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ ассоциаций содержания адипоцитокинов в АСБ и стабильности АСБ по отношению к условно не измененной интиме (со стандартизацией по возрасту)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Глюкагон на 1 пг/мг белка	1,294 (1,051–1,595)	0,015
Секретин на 1 пг/мг белка	1,101 (1,009–1,201)	0,031

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

вают противоположное действие на метаболизм глюкозы и липидов, глюкагон не только стимулирует глюконеогенез, гликогенолиз и кетогенез в печени, но также способствует липолизу в жировых тканях. Таким образом, глюкагон уже давно используется для лечения гипогликемии у больных СД. Кроме того, накапливаются доказательства того, что глюкагон оказывает плеiotропное действие на клетки и органы различных типов посредством взаимодействия с рецептором глюкагона [25]. Однако эффекты глюкагона, выходящие за рамки метаболических и антропометрических параметров, остаются в значительной степени неизвестными.

Поскольку риск развития атеросклеротических ССЗ повышается у пациентов с СД 2-го типа [26, 27], крайне важно прояснить патофизиологическую роль глюкагона при атеросклеротических ССЗ. В основном глюкагон рассматривается вместе с GLP-1. Многочисленные исследования показали, что агонисты рецепторов GLP-1 снижают риск развития ССО у пациентов с СД и ССЗ или высоким риском развития ССО независимо от уровня гликированного гемоглобина [28]. В исследовании N. Osaka и соавт. [29] изучали, может ли глюкагон замедлять прогрессирование АСБ у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (АроЕ–/–). Полученные данные свидетельствуют, что глюкагон может оказывать атеропротекторное действие частично благодаря своим противовоспалительным свойствам [29]. Однако исследования по содержанию глюкагона в АСБ ранее не проводились, тем более не изучалась его роль при нестабильности АСБ. Согласно полученным нами результатам, уровень глюкагона в условно не измененной интиме был ниже, чем во фрагментах стабильных АСБ, в 2,1 раза, нестабильных АСБ – в 1,7 раза, при этом уровень глюкагона в стабильных АСБ был в 1,28 раза выше, чем в нестабильных АСБ. Наличие как стабильных, так и нестабильных АСБ было прямо ассоциировано с уровнем глюкагона в бляшках у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Секретин вырабатывается в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и воздействует на поджелудочную железу, где стимулирует выделение бикарбоната и воды [30]. Наряду с рецепторами вазоактивного интестинального пептида и глюкагона рецептор секретина является частью суперсемейства рецепторов, связан-

57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ¹

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ²



НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ³



ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ^{3,4}:

* при хорошей переносимости



АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП*;



АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;



Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить достижение целевого АД в течение 3 месяцев.

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62_2. Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

ных с G-белком. Центроацинарные клетки поджелудочной железы имеют рецепторы секретина в своей плазматической мембране. После связывания с рецептором секретин стимулирует аденилатциклазу и преобразует АТФ в цАМФ. цАМФ является вторым мессенджером и заставляет поджелудочную железу выделять бикарбонат. Система цАМФ играет ключевую роль в модуляции секреции большого количества желчи, поскольку она активируется секретинном [31]. Рецепторы секретина в изобии содержатся на протоковых и ацинарных клетках и замедляют высвобождение стимулируемой секретинном жидкости и секрецию бикарбоната. Экспрессия рецептора секретина продемонстрирована в ряде органов, включая головной мозг (мозжечок, гиппокамп и центральную миндалину), поджелудочную железу, желудок, почки, а также в печени. Иммунореактивность к рецепторам секретина имеется в мозговом веществе почек, проксимальных канальцах и восходящем сегменте петли Генле [32, 33]. Показано, что симпатические и парасимпатические нервные волокна регулируют функцию сердечно-сосудистой системы через вегетативную нервную систему [34]. Эффекты секретина опосредуются активацией синтеза цАМФ, который снижается при патологии сердца. Например, сниженная чувствительность кардиоспецифичной аденилатциклазы, стимулируемой секретинном, наблюдалась в модели сердца крысы со спонтанной гипертензией; в модели гипертрофированного сердца крысы наблюдалось снижение активности аденилатциклазы, стимулируемой секретинном, что, вероятно, было связано с уменьшением количества рецепторов секретина в кардиомиоцитах [32].

В контексте ССЗ проводились крайне немногочисленные исследования. По данным исследования S. Laurila и соавт. [35], секретин улучшает работу сердца и почечную фильтрацию, что делает его кандидатом для будущих исследований при сердечной и почечной недостаточности. При любых атеросклеротических процессах, ИБС данный показатель ранее не изучался. В нашем исследовании уровень секретина в условно не изменен-

ной интима также был в 1,7 раза ниже, чем в стабильных АСБ, при этом в стабильных АСБ уровень секретина был в 1,2 раза выше, чем в нестабильных АСБ. Уровень секретина в АСБ прямо ассоциирован со стабильностью АСБ у мужчин с коронарным атеросклерозом, что может дать основание для более тщательного изучения данного гормона при атеросклерозе.

Заключение

Уровень адипонектина в атеросклеротических бляшках прямо коррелирует с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови, а уровень секретина в атеросклеротических бляшках обратно коррелирует с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Уровень глюкозагона в атеросклеротических бляшках был ниже в условно не измененной интима по сравнению с фрагментами как стабильных атеросклеротических бляшек, так и нестабильных, при этом уровень глюкозагона в стабильных атеросклеротических бляшках выше, чем в нестабильных. Как стабильные, так и нестабильные атеросклеротические бляшки прямо ассоциированы с уровнем глюкозагона у мужчин с коронарным атеросклерозом. Уровень секретина в атеросклеротических бляшках в условно не измененной интима ниже, чем в стабильных атеросклеротических бляшках, при этом в стабильных атеросклеротических бляшках уровень секретина выше, чем в нестабильных. Уровень секретина в атеросклеротических бляшках прямо ассоциирован со стабильными атеросклеротическими бляшками у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Финансирование

Исследование финансировалось бюджетной темой по государственному заданию № FWNR-2024–0004.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 24.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253
- Kim O.T., Dadaeva V.A., Korolev A.I., Drapkina O.M. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):128–35. [Russian: Ким О.Т., Дадаева В.А., Королев А.И., Драпкина О.М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):128–35]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4567
- Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):101–10. [Russian: Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*. 2021;17(4):101–10]. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
- Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism*. 2012;61(12):1659–65. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.001
- Chang L, Milton H, Eitzman DT, Chen YE. Paradoxical Roles of Perivascular Adipose Tissue in Atherosclerosis and Hypertension. *Circulation Journal*. 2013;77(1):11–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1393
- Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World Journal of Diabetes*. 2014;5(3):357–63. DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.357
- Chrysant SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *Journal of*

- the American Society of Hypertension. 2013;7(1):85–94. DOI: 10.1016/j.jash.2012.11.008
8. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62(11):1513–21. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.004
9. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Pomero A, Trovati M. Adipocytokines in Atherothrombosis: Focus on Platelets and Vascular Smooth Muscle Cells. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:174341. DOI: 10.1155/2010/174341
10. De La Cuesta F, Alvarez-Llamas G, Maroto AS, Donado A, Zubiri I, Posada M et al. A Proteomic Focus on the Alterations Occurring at the Human Atherosclerotic Coronary Intima. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2011;10(4):M110.003517. DOI: 10.1074/mcp.M110.003517
11. You S-A, Archacki SR, Angheloiu G, Moravec CS, Rao S, Kinter M et al. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. *Physiological Genomics*. 2003;13(1):25–30. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00124.2002
12. Bagnato C, Thumar J, Mayya V, Hwang S-I, Zebroski H, Claffey KP et al. Proteomics Analysis of Human Coronary Atherosclerotic Plaque: a feasibility study of direct tissue proteomics by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2007;6(6):1088–102. DOI: 10.1074/mcp.M600259-MCP200
13. De La Cuesta F, Alvarez-Llamas G, Maroto AS, Donado A, Juárez-Tosina R, Rodríguez-Padial L et al. An optimum method designed for 2-D DIGE analysis of human arterial intima and media layers isolated by laser microdissection. *Proteomics Clinical Applications*. 2009;3(10):1174–84. DOI: 10.1002/prca.200900053
14. Auguet T, Aragonès G, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Curriu M, Martínez S et al. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):149. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5
15. Karaduman M, Oktenli C, Musabak U, Sengul A, Yesilova Z, Cingoz F et al. Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006;143(3):452–7. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03025.x
16. Karaduman M, Sengul A, Oktenli C, Pekel A, Yesilova Z, Musabak U et al. Tissue levels of adiponectin, tumour necrosis factor- α , soluble intercellular adhesion molecule-1 and heart-type fatty acid-binding protein in human coronary atherosclerotic plaques. *Clinical Endocrinology*. 2006;64(2):196–202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02448.x
17. Yanofsky R, Sancho C, Gasbarrino K, Zheng H, Doonan RJ, Jauinet F et al. Expression of Resistin, Chemerin, and Chemerin's Receptor in the Unstable Carotid Atherosclerotic Plaque. *Stroke*. 2021;52(8):2537–46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030228
18. Lu L, Zhang RY, Wang XQ, Liu ZH, Shen Y, Ding FH et al. C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2016;37(22):1762–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv649
19. Waksman R, Serruys PW, Schaar J. The vulnerable plaque. 2nd ed. -Abingdon: Informa healthcare;2007. - 512 p. ISBN 978-1-84184-621-7
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
21. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science*. 2002;103(2):137–42. DOI: 10.1042/cs1030137
22. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased Plasma Adiponectin Concentrations in Women with Dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(6):2764–9. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8550
23. Park S-H, Kim JY, Lee JH, Park H-Y. Association between plasma adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(13–14):1069–73. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.06.002
24. Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiological Reviews*. 2017;97(2):721–66. DOI: 10.1152/physrev.00025.2016
25. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):123. DOI: 10.1186/s12933-016-0440-3
26. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009;52(1):65–73. DOI: 10.1007/s00125-008-1190-x
27. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
28. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022;146(24):1882–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595
29. Osaka N, Kushima H, Mori Y, Saito T, Hiromura M, Terasaki M et al. Anti-inflammatory and atheroprotective properties of glucagon. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2020;17(5):1479164120965183. DOI: 10.1177/1479164120965183
30. Chow BKC. Molecular Cloning and Functional Characterization of a Human Secretin Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995;212(1):204–11. DOI: 10.1006/bbrc.1995.1957
31. Glaser S, Lam IP, Franchitto A, Gaudio E, Onori P, Chow BK et al. Knockout of secretin receptor reduces large cholangiocyte hyperplasia in mice with extrahepatic cholestasis induced by bile duct ligation. *Hepatology*. 2010;52(1):204–14. DOI: 10.1002/hep.23657
32. Afroze S, Meng F, Jensen K, McDaniel K, Rahal K, Onori P et al. The physiological roles of secretin and its receptor. *Annals of Translational Medicine*. 2013;1(3):29. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.12.01
33. Körner M, Miller LJ. Alternative Splicing of Pre-mRNA in Cancer: focus on G protein-coupled peptide hormone receptors. *The American Journal of Pathology*. 2009;175(2):461–72. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081135
34. Campbell G. Cotransmission. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1987;27(1):51–70. DOI: 10.1146/annurev.pa.27.040187.000411
35. Laurila S, Rebelos E, Lahesmaa M, Sun L, Schnabl K, Peltomaa T-M et al. Novel effects of the gastrointestinal hormone secretin on cardiac metabolism and renal function. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2022;322(1):E54–62. DOI: 10.1152/ajpendo.00260.2021