

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Горбатовская Евгения Евгеньевна
**ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА: КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,

профессор РАН

Груздева Ольга Викторовна

Кемерово – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Ишемическая болезнь сердца и дегенеративный стеноз аортального клапана	13
1.2 Структура лептина и его рецепторов	14
1.3 Причины и механизмы развития лептинорезистентности.....	17
1.4 Лептинорезистентность и ее эффекты на сердечно-сосудистую систему	20
1.5 Лептинорезистентность и локальные жировые депо сердца.....	23
1.6 Медикаментозная коррекция лептинорезистентности.....	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая клиническая характеристика больных	32
2.2 Оценка госпитального и годового прогноза у пациентов с острой фазой ишемической болезни сердца	38
2.3 Методы исследования.....	39
2.3.1 Общеклинические и инструментальные методы обследования	39
2.3.2 Лабораторные методы исследования	41
2.3.3 Молекулярно-генетические методы исследования	44
2.3.4 Культуральные исследования	46
2.3.5 Статистическая обработка результатов исследования.....	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Частота выявления лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и со стенозом аортального клапана.....	49
3.2 Взаимосвязь лептинорезистентности с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиническими особенностями инфаркта миокарда	55
3.3 Лабораторные показатели, ассоциированные с лептинорезистентностью у пациентов с инфарктом миокарда	59
3.4 Результаты математического моделирования.....	65
3.5 Лептинорезистентность и прогноз у пациентов с инфарктом миокарда	67

3.6 Оценка лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца	72
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
4.1. Частота встречаемости лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и стенозом аортального клапана.....	81
4.2 Патохимическая основа предиктивного потенциала лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда	84
4.3 Оценка предиктивного потенциала лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда.....	87
4.4 Механизмы развития лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день инфаркт миокарда (ИМ) и стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают лидирующие места среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остаются в числе основных причин инвалидизации и смерти трудоспособного населения, как в России, так и во всем мире [11, 114, 156]. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные на протяжении десятилетий, остается ряд нерешенных вопросов, касающихся развития и прогрессирования данных заболеваний.

Для понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе ССЗ, перспективным является изучение эффектов лептина и лептинорезистентности (ЛР) [126, 135]. Лептин – адипокин, секретируемый подкожной и висцеральной жировой тканью, регулирует энергетический гомеостаз [72], а также прямо и опосредованно влияет на функции сердечно-сосудистой системы (ССС) [164]. У пациентов с ИБС особый интерес представляет изучение метаболического гомеостаза лептина в локальных жировых депо сердца. В силу анатомических особенностей - отсутствия фасции эпикардальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) жировой ткани от подлежащих структур, лептин способен напрямую влиять на функцию сердца и кровеносных сосудов [31, 150]. В экспериментальных моделях было показано, что в физиологических концентрациях лептин сохраняет баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией сосудистой стенки, играет защитную роль, ограничивая апоптоз кардиомиоцитов [84]. Лептин активирует иммунные клетки, включая макрофаги [91], индуцирует выработку цитокинов, участвующих в воспалительном процессе [134], является положительным регулятором активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) [71]. Лептин благотворно влияет на метаболизм глюкозы, снижая гликемию, инсулинемию и резистентность к инсулину [34].

При развитии лептинорезистентности (ЛР) – состояния, которое определяется, как нарушение гомеостатического действия лептина, ослабляется положительное метаболическое влияние лептина, несмотря на его повышенный уровень, но сохраняется часть плейотропных эффектов на сердечно-сосудистую систему [49]. Однако поскольку большая часть результатов получена на клеточных и животных моделях, роль ЛР при ССЗ остается неясной.

В ССС резистентность к лептину может оказывать неблагоприятное влияние на реакцию сердца на стрессовые состояния. Гиперлептинемия по данным экспериментальных и клинических исследований сопровождается ускорением атеросклеротического процесса при острой и хронической ИБС [81, 152]. В эксперименте, супрафизиологические концентрации лептина модулируют экспрессию нескольких сосудистых генов, связанных с атеросклерозом и аномальным ангиогенезом, включая цитокины, хемокины, факторы роста и белки внеклеточного матрикса [57]. ЛР также сопровождается развитием инсулинорезистентности [73], усилением провоспалительной и протромбогенной реакций [45], эндотелиальной дисфункцией, повышенной активностью симпатической нервной системы [5], внося вклад в развитие и прогрессирование ИБС. Однако поскольку большая часть результатов получена на клеточных и животных моделях, роль ЛР при ССЗ остается неясной.

В то же время, несмотря на обилие исследований, отсутствие точных диагностических критериев оценки ЛР ограничивает изучение данного явления. Наиболее часто диагностика наличия ЛР осуществляется по одному критерию. Либо по повышенному уровню лептина в сыворотке крови, либо по значениям индекса свободного лептина [99, 134]. В результате данных, касающихся частоты встречаемости ЛР при ИМ и хронической ИБС, полученных на основании комплексной оценки маркеров ЛР, на сегодняшний день критически мало. Кроме того, остается открытым вопрос, касающийся ассоциации ЛР и кардиоваскулярного прогноза. Поскольку связь ЛР и сердечно-сосудистых осложнений неоднозначна и противоречива. Ряд исследований демонстрируют, что гиперлептинемия, один из маркеров ЛР, позволяет прогнозировать острые

сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [24, 63, 125]. Другие исследования опровергают эту связь [78, 86].

Степень разработанности темы исследования

Упоминания о феномене ЛР появились практически сразу после открытия лептина в конце 1994 года и на сегодняшний день встречаются в более чем в 10000 цитатах. Однако несмотря на широкое распространение и высокий интерес, точного определения ЛР не существует. Резистентность к лептину имеет различные значения в разных контекстах и для разных исследователей.

Существенный вклад в изучение ЛР как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний внесли работы отечественных и зарубежных ученых. В работах А. М. Thogersen (2004), S. Wallerstedt (2009), Н. Г. Веселовская (2010), С. Asferg (2010), D. Nalini (2015), А. Tragomalou (2023) было показано, что гиперлептинемия, один из маркеров ЛР, позволяет прогнозировать острые сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска.

В то же время существуют и другие данные, опровергающие связь ЛР с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы. В мультиэтническом исследовании с произвольно выбранными 1905 участниками без наличия кардиоваскулярных заболеваний на момент наблюдения, было установлено, что гиперлептинемия не связана с частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний (S. S. Martin, 2015). В метаанализе 13 эпидемиологических исследований с участием 4257 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 26710 участниками контрольной группы, также отсутствовала связь ЛР с ИБС и инсультом (Н. Yang, 2017).

ЛР в локальных жировых депо сердца является предметом обсуждения в современной научной литературе. В 2019 году Е. А. Полякова с соавт. выявили, что экспрессия гена лептина в ЭЖТ, как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий.

Аналогичные результаты были получены Т. Zhang с соавт. (2019). Т. Zhang так же удалось установить, что повышенный уровень экспрессии лептина в ЭЖТ является независимым фактором риска коронарного атеросклероза. I. Drosos с соавт. (2021) определили, что экспрессия лептина была повышена в ПВЖТ, окружающей корень аорты и КА по сравнению с окружающей внутреннюю грудную артерию у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования независимо от сывороточных уровней лептина. Кроме того, ПВЖТ вокруг КА характеризовалась более выраженным ангиогенезом и воспалением, большей степенью фиброза и гипоксии что усиливало транскрипцию гена лептина и приводило к значительному увеличению уровней его мРНК.

Однако несмотря на то, что лептин был открыт 30 лет назад остается много нерешенных вопросов касающихся механизмов формирования ЛР и ее вклада в развитие и прогрессирование ССЗ.

Цель исследования

Оценить клинико-патогенетическое и прогностическое значение лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Задачи исследования:

1. В сравнительном аспекте оценить наличие и частоту выявления лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца.
2. Оценить взаимосвязь лептинорезистентности с факторами риска ишемической болезни сердца и ее вклад в развитие ранних и отдаленных осложнений у пациентов с острой ишемической болезнью сердца.
3. Определить наиболее информативные лабораторные показатели, ассоциированные с лептинорезистентностью у пациентов с острой ишемической болезнью сердца.

4. Изучить патогенетические факторы индукции лептинорезистентности в адипоцитах подкожной, эпикардальной и периваскулярной локализации у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о распространенности лептинорезистентности в сравнительном аспекте у пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца, и пациентами с приобретенными пороками сердца. Показано, что для пациентов с коронарогенной патологией характерна высокая частота встречаемости резистентности к лептину, не зависящая от остроты процесса ишемической болезни сердца.

Расширены представления о взаимосвязи лептинорезистентности с рядом клинично-анамнестических характеристик больных с инфарктом миокарда. Выявлена ассоциация лептинорезистентности с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда с поражением передней стенки левого желудочка и меньшей сократительной способностью, многососудистым поражением коронарного русла у пациентов с инфарктом миокарда.

Впервые проведена комплексная лабораторная оценка состояния углеводного и липидного обменов, провоспалительной и протромбогенной активности в госпитальном периоде инфаркта миокарда в зависимости от наличия или отсутствия лептинорезистентности. Установлено, что сочетание лептинорезистентности с инфарктом миокарда приводит к повышению содержания глюкозы, инсулина и С-пептида в крови, развитию инсулинорезистентности, увеличению уровня свободных жирных кислот, усилению провоспалительной и протромбогенной активности.

Установлены новые взаимосвязи лептинорезистентности с кардиоваскулярным прогнозом у пациентов с острой формой ишемической болезни сердца. Показана тесная связь наличия лептинорезистентности с

развитием ранней постинфарктной стенокардии, рецидивом инфаркта миокарда, а также нарушением ритма и проводимости в госпитальном периоде инфаркта миокарда.

Впервые проведена комплексная оценка патогенетических факторов, влияющих на развитие лептинорезистентности в локальных жировых депо, установлено, что эпикардиальная жировая ткань характеризуется комплексом патологических изменений, детерминирующих развитие лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Показана прямая зависимость между содержанием лептина в эпикардиальной жировой ткани и уровнем лептина в системном кровотоке.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Данные, полученные в результате исследования, расширяют представления о частоте встречаемости лептинорезистентности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ее вкладе в кардиоваскулярный прогноз. В настоящей работе установлены критерии формирования группы больных повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде инфаркта миокарда с учетом наличия лептинорезистентности. Результаты исследования продемонстрировали комплекс патологических изменений в эпикардиальной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца, который вносит существенный вклад в развитие и поддержание лептинорезистентности. Разработанная новая математическая модель, позволила подтвердить значимость изменения адипокинового и провоспалительного статуса в формировании лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда.

Полученные данные могут быть использованы для перспективной разработки профилактических мер для снижения риска кардиоваскулярных осложнений.

Методология и методы исследования

В основе методологии исследования лежат труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения причин, механизмов развития и диагностики лептинорезистентности, вклада лептинорезистентности в течение ишемической болезни сердца и кардиоваскулярный прогноз, особенности продукции лептина и его рецептора локальными жировыми депо сердца. Для достижения поставленных задач на базе ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний было проведено проспективное исследование с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических методов. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие коронарного атеросклероза определяет высокую частоту встречаемости лептинорезистентности, которая ассоциирована с высокой коморбидностью и особенностями клинического течения острого периода инфаркта миокарда.
2. Лептинорезистентность у пациентов с инфарктом миокарда связана с комплексом лабораторных маркеров, отражающих снижение тканевой чувствительности к инсулину, нарушение липидного обмена, усиление провоспалительных и протромбогенных реакций.
3. Эпикардальные адипоциты в отличие от подкожных и периваскулярных адипоцитов характеризуются комплексом патологических изменений, детерминирующих развитие лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов свидетельствует достаточная выборка пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=330) и здоровых добровольцев (n=40), применение современных методов исследования

(лабораторных, молекулярно-генетических и иммунохимических методов), непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование адекватных методов статистического анализа данных.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты работы представлены в виде устных и стендовых докладов на Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021), XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием: «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов: «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2022), Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), Межрегионарной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022), Международной научно-практической конференций молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2022), Научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» (Кемерово, 2023), X съезде кардиологов сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023), 27-ом Конгрессе Федерации кардиологов АСЕАН «27th ASEAN Federation of Cardiology Congress in conjunction with Vietnam National Heart Association' Scientific Meetings "Cardiology at the crossroads: Challenges and Opportunities"» (Ханой, Вьетнам, 2023), XII Инновационном конвенте «Кузбасс: образование, наука, инновации» (Кемерово, 2024).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и в образовательный процесс на кафедре патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работах, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований, 8 работ являются материалами конференций.

Объем и структура работы

Материал кандидатской диссертации изложен на 120 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 13 рисунков. Работа состоит из следующих разделов и глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, включающий 163 источников.

Личный вклад автора

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

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца и дегенеративный стеноз аортального клапана

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются значимой социальной проблемой не только в нашей стране, но и во всем мире [3, 11, 114, 156]. Показатель общей заболеваемости ССЗ продолжает оставаться стабильно высоким на протяжении уже ни одного десятилетия. Сердечно-сосудистая патология является лидирующей причиной и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения от ССЗ каждый год умирает 17,9 млн человек. На долю ишемических болезней сердца (ИБС) приходится 16 % всех смертей. Причиной более четырех из пяти смертей при сердечно-сосудистой патологии является инфаркт и инсульт. Около 30 % среди умерших от инфаркта и инсульта лица до 70 лет, что носит преждевременный характер [3].

Стеноз аортального клапана (АК), среди ССЗ, занимает третье место по частоте, уступая лишь ИБС и артериальной гипертензии (АГ), и является наиболее распространенным заболеванием клапанного аппарата сердца, требующим хирургического или транскатетерного вмешательства [35]. Число случаев дегенеративного порока аортального клапана в дальнейшем будет лишь увеличиваться из-за сильной связи между аортальным стенозом (АС) и возрастом в сочетании с быстрым старением населения [56, 158].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, направленные на изучение этиологии и патогенеза, поиска новых терапевтических мишеней остается ряд нерешенных вопросов, не позволяющих снизить распространенность ССЗ.

Согласно современным представлениям в основе патогенеза ИБС лежит диспропорция между реальным кровоснабжением миокарда и его потребностями

[146]. Одним из условий снижения коронарного резерва является атеросклеротическое поражение коронарного русла [69]. Молекулярные механизмы атеросклероза представляют собой сложную сеть клеточных событий, которые до конца не изучены [30]. Представления о том, что развитие атеросклероза и заболеваний клапанов сердца взаимосвязано, является предметом обсуждений. Данные литературы свидетельствуют о том, что стеноз АК и атеросклероз имеют общие модифицируемые факторы риска, такие как повышенный индекс массы тела, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни [112, 117]. К общим, не модифицируемым факторам риска относят возраст. Распространенность ИБС и стеноза АК возрастает с возрастом. Кроме того, на начальных стадиях патогенез АС подобен атеросклерозу и характеризуется разрушением базальной мембраны, воспалением, клеточной инфильтрацией, отложением липидов в створках клапана [23, 123]. Впрочем, несмотря на то, коронарный атеросклероз и стеноз АК имеют схожие патофизиологические предпосылки в отношении инициации процесса, вероятно, существует различный механизм их прогрессирования [22].

В результате многочисленных исследований, сформировалось предположение о том, что лептин может принимать участие, как в ускорении атеросклеротического процесса, так и способствует кальцификации клапанных интерстициальных клеток, а также независимо предсказывает острые сердечно-сосудистые события.

1.2 Структура лептина и его рецепторов

Тридцать лет назад, в 1994 году, был открыт лептин – гормон, синтезируемый жировой тканью в прямой зависимости от количества жира в организме [55, 82]. Большая часть исследований лептина, проведенных в первые дни, была сосредоточена на его роли в регуляции энергетического гомеостаза и

ожирения на уровне центральной нервной системы [54, 106, 122]. Однако при дальнейшем изучении лептина в многочисленных исследованиях были обнаружены и подтверждены периферические эффекты лептина, включая регуляцию тонуса сосудов, углеводного и липидного обменов, остеогенеза, кроветворения, ангиогенеза, а также баланса про- и противовоспалительных реакций в результате воздействия на центральную нервную систему и периферические ткани [90, 111, 153].

Лептин – это пептид, кодируемый *LEP*, расположенным на 7 хромосоме [115]. Продуктом трансляции *LEP* является полипептид из 167 аминокислот, который выделяется из жировой ткани людей. В сыворотке крови лептин имеет в своей структуре 146 аминокислот и молекулярную массу 16 кДа с С-концевой внутримолекулярной дисульфидной связью и без N-концевого сигнального пептида, содержащего 21 аминокислоту [68].

Структура лептина включает четыре антипараллельные α -спирали (А, В, С и D), и пятую маленькую спираль Е, соединяющую спирали С и D. α -спирали соединяются между собой длинными перекрестными звеньями (АВ и CD) и одной короткой петлей (BC). Последовательность лептина содержит многочисленные гидрофобные остатки, ответственные за агрегацию молекулы, некоторые из них также участвуют в связывании рецептора. Кроме того, лептин имеет два остатка цистеина (С96 в петле CD и С146 на С-конце), образующие дисульфидный мостик, имеющий решающее значение для его структурной стабильности и биологической активности. Аминокислотная последовательность 39–42 в петле АВ является фундаментальной для активации *LEPR* [75].

Лептину для осуществления своих биологических эффектов необходимо связаться со своими специфическими рецепторами. *LEPR* экспрессируется не только в головном мозге, но и во множестве периферических тканей, в том числе и в адипоцитах. Ген рецептора лептина человека (*LEPR*) локализован в хромосоме 1 (1p31) и содержит 20 экзонов [161]. Для этого гена описаны несколько вариантов транскрипта, полученных в результате альтернативного сплайсинга (*LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*), кодирующие шесть изоформ

рецептора лептина. Изоформы рецептора лептина (LEPR) имеют идентичные внеклеточный лиганд-связывающий и трансмембранный домены, представленные 816 и 34 аминокислотами соответственно. Кроме того, изоформы LEPR имеют одинаковую последовательность первых 29 аминокислот во внутриклеточном домене. Эта последовательность содержит константный мотив box1. Дальнейшая внутриклеточная аминокислотная последовательность генерируется путем альтернативного сплайсинга мРНК *LEPR*. В зависимости от длины С-конца внутриклеточного домена изоформы рецептора лептина делятся на длинную (LEPR1) и короткие (LEPR2, LEPR2/2, LEPR3, LEPR3/2, LEPR4). Суммарно внутриклеточный домен LEPR1 представлен 302 аминокислотами на С – конце и имеет дополнительные мотивы box2 и box3. Дополнительные мотивы в длинной изоформе рецептора нужны для активации цитоплазматической тирозинкиназы, называемой янус-киназой 2 (JAK2), поскольку изоформы LEPR не обладают собственной ферментативной активностью. Внутриклеточные домены LEPR2, LEPR2/2, LEPR3, LEPR3/2, LEPR4 короче и содержат от 32 до 40 аминокислот [161].

Эффект, наблюдаемый после взаимодействия лептина с рецептором, во многом определяется тем, с какой изоформой LEPR связался гормон. При образовании комплекса лептина с LEPR1 запускается как основной сигнальный путь JAK2/STAT3, так и дополнительные - фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) в различных органах и тканях [9, 108]. Короткие изоформы LEPR выступают в роли переносчиков лептина через гематоэнцефалический барьер и в опосредовании лизосомальной деградации лептина.

1.3 Причины и механизмы развития лептинорезистентности

Причины развития ЛР в настоящее время является предметом обсуждения в научной литературе. Одной из причин, лежащей в основе развития ЛР может быть снижение продукции рецептора лептина, необходимого для реализации эффектов лептина. К условиям возникновения ЛР наиболее часто относят избыточное потребление жиров, малоподвижный образ жизни и стресс. Вышеперечисленные условия, возможно приводят к структурным изменениям жировой ткани, способствуя гипертрофии адипоцитов и вызывая повышенную продукцию лептина адипоцитами и как следствие гиперлептинемии [62].

Механизмы развития ЛР также до конца не изучены. Существуют три основных гипотезы инициации ЛР: нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), связывания лептина с длинной изоформой рецептора, дефект пострецепторной передачи сигнала [10].

Лептину необходимо преодолеть ГЭБ, чтобы достичь длинной изоформы рецептора (LEPR1), расположенной в дугообразном ядре и в других ядрах медиобазального гипоталамуса, для осуществления своего основного метаболического действия [116]. Однако, из-за большой молекулярной массы лептин не способен к пассивной диффузии через плотные мозговые барьеры [151]. Было установлено, что в транспорте лептина через ГЭБ принимают участие танициты, специализированные эпендимные клетки, срединного возвышения [145]. В паренхиме срединного возвышения лептин может свободно диффундировать из-за фенестрации капилляров и отсутствия функционального ГЭБ [53]. Транспортировка лептина таницитами в медиобазальный гипоталамус требует присутствия длинной изоформы рецептора лептина, а также коротких изоформ рецептора. Короткие изоформы рецептора лептина, продуцируемые таницитами, связывают циркулирующий лептин. Происходит транцитоз комплекса лептин/рецептор лептина. Таким образом, лептин из кровотока через танициты переправляется в спинномозговую жидкость (СМЖ), а затем в

медиобазальный гипоталамус. В исследованиях было показано, что у мышей с отсутствием длинной изоформы рецептора лептина, лептин, поглощенный таницитами, накапливается в срединном возвышении и не может достичь медиобазального гипоталамуса [64].

Другие исследования показывают прямое участие эндотелиальных клеток ГЭБ как основного механизма транспорта лептина [53]. Селективное удаление коротких изоформ рецептора лептина в эндотелиальных клетках головного мозга и сосудистом сплетении, приводило к нарушению транспорта лептина в СМЖ [151]. Высокая экспрессия изоформ рецептора лептина обнаружена также в сосудистом сплетении. Сосудистое сплетение является важным компонентом ГЭБ, основной функцией которого является выработка СМЖ. Однако сосудистое сплетение действует и как селективный шлюз к СМЖ. Молекулы, попадающие в СМЖ, могут свободно диффундировать во многие области мозга, выстилающие желудочки. Соответственно, сосудистое сплетение тесно связано с транспортировкой лептина в медиобазальный гипоталамус [100].

Лептин переносится через ГЭБ с помощью коротких изоформ рецептора лептина, которые подчиняются регуляторным механизмам мембранных рецепторов. Вероятно, высокие уровни циркулирующего лептина могут активировать механизмы десенсибилизации и подавления, вызывая деградацию этих рецепторов [96]. Поэтому резистентность к лептину на ГЭБ может быть обусловлена снижением продукции рецепторов лептина в центральной нервной системе, а также гиперлептинемией. Однако новые исследования поставили под сомнение заявленное снижение транспорта лептина через ГЭБ у людей с ЛР, тем самым открывая представления о резистентности к лептину, не связанной с транспортировкой через ГЭБ [37, 121, 157].

Нарушение связывания лептина с рецептором в головном мозге и периферических тканях. В ЦНС нейроны, содержащие длинную изоформу рецептора лептина, связывают лептин, рецептор димеризуется и инициирует сигнальный путь через цитоплазматическую тирозинкиназу, такую как янускиназа 2 (JAK2) [131]. Активированная JAK2 фосфорилирует остатки тирозина в

комплексе LEPR1-JAK2. Преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) рекрутируется на Tyr1138 и фосфорилируется с помощью JAK2. После активации белок STAT3 транслоцируется в дугообразное ядро гипоталамуса и инициирует транскрипцию генов [141]. Усиливая продукцию анорексигенных пептидов, в основном POMC, и ингибируя - орексигенных (AgRP и NPY) [79].

Мутации в гене *LEPR* приводят к нарушению связывания лептина и образования комплекса лептин/рецептор лептина. Во всем мире опубликованы данные о 88 пациентах с аутосомно-рецессивным типом наследования нарушения продукции рецептора лептина [98]. На сегодняшний день известно об одной нонсенс-мутации, фреймшифт-мутация (мутациях сдвига рамки считывания) и миссенс-мутациях *LEPR*. В результате нонсенс-мутации реализуется аномальный сплайсинг транскриптов *LEPR*, что приводит к образованию мутантного рецептора, у которого отсутствуют трансмембранные и внутриклеточные домены. Длинная изоформа рецептора лептина у данных людей отсутствует в результате лептин не способен к реализации ни основного, ни плеiotропных эффектов [32]. Для фреймшифт-мутации *LEPR* характерна делеция нуклеотидов, и как следствие ранний стоп-кодон. Ранний стоп-кодон, в зависимости нахождения его в гене, может приводить к нарушению экспрессии длинной изоформы рецептора лептина. Экспрессия укороченного *LEPR1* не способна встраиваться в клеточную мембрану и формировать комплекс лептин/рецептор в ЦНС и в периферических тканях, в том числе в локальных жировых депо (ЛЖД) [21, 162]. При миссенс-мутации по данным авторов, нарушается проведение гормонального сигнала и уменьшается продукцию STAT3 после связывания с лептином.

Нарушение пострецепторной передачи сигнала лептина. При связывании лептина с LEPR1 активируется ингибитор передачи внутриклеточного сигнала – супрессор передачи сигналов цитокина 3 (SOCS3). У грызунов и людей с хронической гиперлептинемией, активируются тормозной механизм по принципу ретроингибирования, что приводит к нарушению передачи сигналов LEPR1 [28]. Кроме того, что экспрессия SOCS3 индуцируется лептином, она также активируется цитокинами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6), который

повышается при ЛР [48, 88]. SOCS3 связывается с JAK2 и ингибирует его киназную активность. Кроме того, SOCS3 блокирует передачу сигналов LEPR1 посредством связывания с остатком Tyr 985 LEPR1. Периферическое введение лептина быстро индуцирует мРНК SOCS3 в гипоталамусе мышей ob/ob с дефицитом лептина, но не у мышей db/db с дефицитом LEPR1 [66]. В модели на резистентных к лептину мышах с дефицитом SOCS3 или нейрон-специфичным нокаутом SOCS3 показали повышенную чувствительность к лептину и устойчивость к диете с высоким содержанием жиров [140]. Данные исследования подтверждают существующее предположение о том, что SOCS3 является физиологическим негативным регулятором передачи сигналов LEPR1.

Передача сигналов LEPR1 также подавляется многими другими молекулами, включая протеин Тир-фосфатазы (PTP). PTP1B, нерецепторная Тир-фосфатаза, которая, как известно, ингибирует передачу сигналов инсулина, подавляет передачу сигналов LEPR1 *in vivo* путем дефосфорилирования и тем самым ингибирования JAK2. Мыши с нулевым PTP1B гиперчувствительны к лептину и устойчивы к диете с высоким содержанием жиров. Мыши с делецией нейронов или POMC-нейрон-специфической делецией PTP1B демонстрируют повышенную чувствительность к лептину и расход энергии. Эти результаты позволяют предположить, что повышенная экспрессия PTP1B опосредует резистентность к лептину при ожирении [59].

Не смотря на обилие исследований, направленных на изучение механизмов ЛР, однозначного ответа на сегодняшний день о природе данного феномена не существует.

1.4 Лептинорезистентность и ее эффекты на сердечно-сосудистую систему

При лептинорезистентности отмечается потеря анорексического и гомеостатического действия лептина, однако сохраняется способность лептина

влиять на ССС. Эффекты лептина могут вызывать нарушение тонуса сосудов, а также приводить к изменению структуры сосудистой стенки.

Изменение сосудистого тонуса, опосредованное лептином, может осуществляться нервными, гуморальными, а также местными механизмами. В экспериментальных исследованиях было установлено, что хроническая гиперлептинемия, сопровождающая ЛР, значительно усиливает симпатическую сосудосуживающую активность, одновременно снижая опосредованное эндотелием расслабление сосудов [110].

Лептин может активировать симпатическую нервную систему (СНС), как за счет локального периферического воздействия, так и посредством центрально опосредованного воздействия на гипоталамус [107]. На животных моделях было показано, что резистентность к лептину распространена не на все ядра гипоталамуса. Первыми резистентными к действию лептина становятся дугообразные ядра, при этом другие гипоталамические и внегипоталамические участки, продолжают оставаться относительно чувствительными. К таким участкам относят и вентромедиальные ядра гипоталамуса, которые, как ранее было показано, опосредуют индуцированную лептином активацию СНС. Кроме того, сохраняются региональные ответы СНС на лептин в почках. Активация эфферентных симпатических волокон в почках лептином повышает секрецию ренина, усиливает продукцию норэпинефрина, стимулируя реабсорбцию натрия в почечных канальцах, а также к снижению почечного кровотока [107]. Вероятно, за счет вышеперечисленных эффектов лептина, при ЛР наблюдается высокое артериальное давление. Кроме того, активация СНС при ЛР, может приводить к повышению частоты сердечных сокращений, спазму коронарных артерий, вызывая ишемию миокарда. Поэтому длительное возбуждение СНС, увеличивает риск внезапной сердечной смерти за счет снижения порога фибрилляции желудочков.

Для ЛР характерно хроническое повышение уровня циркулирующего лептина. При гиперлептинемии наблюдается нарушение баланса между эндотелин-1 и NO-зависимыми механизмами, контролирующими сосудистый

гомеостаз, вызывая блокаду эндотелий-зависимой вазодилатации. В исследованиях на коронарных сосудах и коронарных артериолах животных, было установлено, что в ответ на сверхфизиологические уровни лептина наблюдается дефицит оксида азота (NO), необходимого для снижения тонуса сосудов [26].

Повышенные уровни лептина способствуют увеличению образования активных форм кислорода (АФК) [27], основного медиатора эндотелиальной дисфункции. Усиление оксидантного стресса возможно препятствует эндотелий-зависимой релаксации, способствуя дисфункции эндотелия и прогрессированию атеросклероза при ЛР.

Патогенез атеросклероза включает в себя множество событий, а именно дисфункцию эндотелиальных клеток, усиление провоспалительной реакции, трансформацию гладкомышечных клеток сосудов. Механизм формирования атеросклеротического поражения включает также изменение матрикса, которое сопровождается уплотнением, утолщением, потерей эластичности и, как следствие, уменьшением просвета сосуда [57].

Отличительным признаком атеросклероза является усиленное накопление ксантомных (пенистых) клеток, производных макрофагов, в интиме артериальной стенки [129]. Обмен холестерина ключевой фактор, влияющий на про или противовоспалительный статус макрофагов. В исследованиях показано, что снижение содержания холестерина может способствовать поляризации макрофагов к противовоспалительному (M2) фенотипу. Лептин признан мощным хемоаттрактантом моноцитов/макрофагов. Кроме того, было обнаружено, что инкубация мононуклеарных клеток, содержащих большое количество моноцитов, с лептином в супрафизиологических концентрациях, увеличивает экспрессию провоспалительных белков – фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [129]. В экспериментальных исследованиях на клеточных моделях с использованием первичных культур моноцитов/макрофагов человека было установлено, что физиологические концентрации лептина увеличивают накопление эфира холестерина посредством активации ацил-КоА: холестерин-ацилтрансферазы-1 (АСАТ-1) [95]. Активация

фермента при гиперлептинемии приводит к повышенному синтезу эфиров холестерина и подавляет отток холестерина, опосредованный ЛПВП. АСАТ-1 также играет роль в дифференцировке моноцитов в макрофаги. Предполагается, что лептин-индуцированная активация экспрессии АСАТ-1 облегчает дифференцировку моноцитов в макрофаги [19]. В совокупности эти данные показывают, что при ЛР могут образовываться проатерогенные макрофаги.

Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП), продуцируемые сосудистыми гладкомышечными клетками, разрушают белки эндотелиальных клеток, такие как коллаген и желатин, тем самым играя роль в нестабильности атеросклеротических бляшек [160]. В проведенных ранее исследованиях показано, что при увеличении продукции лептина происходит дестабилизация бляшки [94]. В частности, на мышинной модели перевязки сонной артерии [103] введение лептина увеличивало неоинтимальную гиперплазию, сопровождающуюся увеличением экспрессии ММП-9. Результаты были также подтверждены на изолированных культурах эндотелиальных клеток *in vitro*. Поскольку ЛР сопровождается гиперлептинемией, данный феномен будет играть непосредственную роль в десенсibilизации атеросклеротических бляшек.

1.5 Лептинорезистентность и локальные жировые депо сердца

В настоящее время жировая ткань (ЖТ) признана важным эндокринным органом, и внимание к ней в последние годы лишь возрастает [20]. ЖТ взаимодействует с множеством органов и тканей, включая мозг, печень, скелетные мышцы, сердце и кровеносные сосуды. Кроме того, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что качество и функция ЖТ важны, в такой же степени, как и ее количество, при определении общего состояния здоровья и сердечно-сосудистых рисков [118]. Секретом ЖТ жестко контролируется сложными гомеостатическими механизмами и локальными

межклеточными взаимодействиями, которые могут нарушаться в патофизиологических условиях, в том числе при ССЗ.

Особый интерес у пациентов с ССЗ представляет изучение локальных жировых депо сердца – эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани. Во-первых, за счет особенностей их анатомического строения, во-вторых, за счет секреции биологически активных веществ и возможности их влияния на ССС.

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) – это жировое депо, расположенное между миокардом и висцеральным слоем эпикарда. ЭЖТ не отделена от миокарда и сосудов фасцией, поэтому ЭЖТ может оказывать прямое и опосредованное влияние на ССС с помощью паракринных и вазокринных эффектов [147].

В физиологических условиях ЭЖТ обладает кардиопротективными свойствами. ЭЖТ выступает как депо для хранения липидов, выполняет защитную функцию, в том числе направленную на механическую защиту и предотвращение гипотермии [148]. Кроме того, ЭЖТ играет роль в энергоснабжении миокарда, используя СЖК как источник энергии. На окисление СЖК приходится около 50–70 % производства аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде, что представляет собой наиболее важный источник энергии при отсутствии коморбидной патологии. Концентрация СЖК снижается, и как следствие предотвращается кардиотоксический эффект СЖК в миокарде [29]. У здорового человека ЭЖТ продуцирует адипокины и хемокины с противовоспалительным и кардиопротективным действием. Например, адипонектин защищает коронарное кровообращение, улучшает функцию эндотелия, снижает окислительный стресс и опосредованно снижает уровень провоспалительных факторов: ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) [2, 155]. Вероятно, при инициации ЛР, защитные функции ЭЖТ могут снижаться.

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) определяется как жировая ткань, окружающая кровеносные сосуды, за исключением сосудов ЦНС. Структура ПВЖТ представлена помимо адипоцитов фибробластами и небольшим количеством Т-лимфоцитов и макрофагов [124]. В крупных сосудах, таких как аорта, между ПВЖТ и сосудистой стенкой имеется анатомический барьер,

состоящий из фибробластов, сети мелких кровеносных сосудов (vasa vasorum), коллагеновых и эластических волокон [130]. Однако в более мелких сосудах ПВЖТ является внутренним компонентом сосудистой стенки. Отсутствие барьера позволяет биологически активным веществам из периваскулярных адипоцитов, непосредственно проникать в эндотелий сосудов и оказывать свои эффекты.

Функциональная ПВЖТ участвует в поддержании гемодинамических и метаболических потребностей органов и тканей, за счет регуляции тонуса сосудов, синтеза антиатерогенных и противовоспалительных веществ [144].

Дисфункциональная ПВЖТ секретирует провоспалительные цитокины и адипокины, в том числе лептин. Повышенные уровни лептина способствуют формированию ЛР. Сверхэкспрессия лептина в ПВЖТ усиливает образование неинтимы независимо от массы тела и уровня лептина в сыворотке крови. Повышенное содержание лептина в ПВЖТ стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, увеличивая зону поражения сосудов [51]. В связи, с чем ЛР в ПВЖТ может быть одной из причин возникновения и прогрессирования ССЗ.

1.6 Медикаментозная коррекция лептинорезистентности

1.6.1 Лептинорезистентность и гиполипидемическая терапия

Лептинорезистентность тесно связана с нарушением липидного обмена. Несколько исследований показали, что лептин снижает накопление липидов в клетках печени, сердца и сосудистой системы и резистентность к лептину связаны с повышенным накоплением липидов в этих органах [50, 101, 135]. Кроме того, концентрация лептина в плазме крови положительно коррелирует с общим

холестерином, триглицеридами, ХС-ЛПНП, аполипопротеном В (apoB), и отрицательно с ХС-ЛПВП и аполипопротеном А1 (apoA1).

В настоящее время немногочисленно исследований, направленных на изучение влияния гиполипидемической терапии на ЛР. В клинической практике препаратами первой линии липидснижающей терапии при установлении диагноза ИБС являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины). Роль статинов на показатели, характеризующие ЛР неоднозначна, кроме того исследования затрагивают лишь изменение продукции лептина. Несколько клинических исследований показывают, что терапия статинами связана со снижением системного лептина [39, 46, 127]. Так Y. M. Sun с соавт. изучили влияние симвастатина на уровень лептина у 65 пациентов с ИБС и 48 лиц контрольной группы без признаков или симптомов ИБС. Лечение симвастатином значительно снижало уровни лептина в плазме у всех пациентов с ИБС [46]. Y. Takahashi в проспективном, рандомизированном, слепом сравнении эффектов 6-месячного лечения аторвастатином и правастатином на лептин среди пациентов с ИБС и без ИБС, также установил снижение лептина в плазме крови [127]. Другие исследования показали, что терапия статинами не способствует изменению уровня лептина. A. Sahebrak с соавт. провели систематический поиск в базах, данных для выявления рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний, изучающих влияние статинов на концентрацию лептина в плазме. В метаанализ было отобрано 6 исследований, включающей в общей сложности 425 субъектов. В результате было установлено, что лечение статинами не оказывает влияния на концентрацию лептина в сыворотке [136]. Эти расхождения могут быть связаны с различиями в исследуемых популяциях, наличием сопутствующих заболеваний, дозировкой статинов, длительностью лечения статинами, а также использованием разных препаратов данной группы.

Для прямого определения влияния статинов на регуляцию лептина в отсутствие других искажающих факторов были проведены исследования *in vitro*. Поскольку адипоциты являются основным источником циркулирующего лептина, P. Singh с соавт. решили изучить влияние аторвастатина и симвастатина на

экспрессию лептина в культивируемых адипоцитах человека. Было установлено, что обработка адипоцитов данными статинами снижает экспрессию мРНК лептина, а также секрецию лептина [142]. Кроме того, был изучен возможный механизм влияния статинов на секрецию лептина. В результате экспериментов наблюдалось резкое снижение секреции лептина в присутствии ингибиторов ERK1/2 и PPAR γ . Кроме того, в присутствии этих ингибиторов ни симвастатин, ни аторвастатин не могли изменить секрецию лептина. Эти результаты позволяют предположить, что для действия статинов, на показатели, характеризующие ЛР, необходима активация ERK1/2 и PPAR γ [142].

Вторым классом гиполипидемических препаратов, эффекты которого рассматриваются на показатели, характеризующие ЛР, являются фибраты. Фибраты — класс препаратов на основе фенилэтилуксусной кислоты, которые используются в клинической практике для лечения гипертриглицеридемии и смешанных дислипидемий. Фибраты модулируют экспрессию генов, связанных с метаболизмом жирных кислот и липопротеинов, посредством активации альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR α). Фибраты индуцируют липолиз липопротеинов, поглощение жирных кислот и увеличивают выработку липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, фибраты оказывают плеiotропные эффекты, в том числе на продукцию адипокинов, и, в частности, на лептин [43].

Влияние 90-дневной монотерапии фенофибратом и аторвастатином, а также комбинированной терапии на уровень лептина, у 67 больных с нарушением гликемии натощак и смешанной гиперлипидемией было оценено в исследовании L. Buldak с соавт. По сравнению с контрольной группой у пациентов с предиабетом были повышены уровни лептина в плазме до начала лечения. Терапия фенофибратом и аторвастатином вызывало снижение лептина, достигая показателей контрольной группы в конце исследования [39]. Проведенный в 2024 году метаанализ 22 клинических рандомизированных контролируемых испытаний также показал значительное снижение уровня лептина при применении фибратов [44]. С другой стороны, R. Belfort с соавт. изучили эффекты фенофибрата у

пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, не страдающих диабетом [52]. В результате применения фенофибрата (200 мг/сутки) у 25 пациентов с метаболическим синдромом в течение 12 недель уровни лептина в плазме не изменились.

Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology) (ESC) включает применение омега-3 ПНЖК в актуальные рекомендации по лечению дислипидемий и сердечной недостаточности. Важными омега-3 жирными кислотами являются α -линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) [1]. Большим преимуществом омега-3 ПНЖК является снижение уровня триглицеридов у людей с гипертриглицеридемией. Омега-3 ПНЖК снижают уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности и уровни холестерина ЛПНП, а также слегка повышают уровень холестерина ЛПВП [120]. Кроме того, было обнаружено, что омега-3 ПНЖК способны оказывать влияние на маркеры ЛР. В условиях культивирования клеток эффекты омега-3 ПНЖК на лептин разнообразны. М. Murata с соавт. сообщили, что ЭПК увеличивает экспрессию и секрецию мРНК лептина в адипоцитах 3T3-L1 [143]. Однако S. E. Reseland с соавт. продемонстрировали, что ЭПК и ДГК снижают экспрессию мРНК лептина в адипоцитах 3T3-L1 [132].

Е. Peyron-Cazeau с соавт. сообщили, что омега-3 ПНЖК повышают уровень лептина в плазме у инсулинрезистентных крыс на 70 % после трех недель приема [36]. Р. Pérez-Matute с соавт. продемонстрировали, что дополнение диеты с высоким содержанием жиров ЭПК приводит как к увеличению концентрации лептина в плазме, так и к усилению экспрессии *LEP* в жировой ткани, в то время как добавление к стандартной диете ЭПК значительно снижает продукцию лептина [47].

Однако в научной литературе встречаются и противоположные данные. Так в исследовании Н. Sabour не было обнаружено влияния омега-3 ПНЖК на уровень лептина в плазме крови независимо от возраста и ИМТ исследуемых пациентов

[119]. Поскольку результаты этих исследований противоречивы, необходимы дальнейшие исследования влияния омега-3 жирных кислот на лептин.

1.6.2 Лептинорезистентность и бета-адреноблокаторы

Бета – блокаторы группа препаратов, обладающих антиангиальным действием [40]. В рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) по лечению стабильной ишемической болезни сердца показано назначение в качестве препаратов первой линии для устранения симптомов стенокардии/ишемии бета-адреноблокатор (БАБ) [12]. Кроме того, пациентам с острым ИМ с подъемом сегмента ST и не имеющим противопоказаний, согласно клиническим рекомендациям РКО 2020 года, для снижения риска осложнений ИМ и улучшения прогноза рекомендуется прием БАБ [8]. Не смотря на широкое использование данной группы препаратов в клинической практике пациентов с острой и хронической формой ИБС, влияние БАБ на маркеры ЛР изучено недостаточно. На сегодняшний день такие исследования единичны, а эффекты, наблюдаемые при приеме БАБ у пациентов с ССЗ противоречивы.

К. К. Koh с соавт. в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили влияние атенолола на уровень лептина среди пациентов с гипертонией. Было установлено, что ежедневное применение в течение 8 недель атенолола повышает уровень лептина в плазме крови [38]. Напротив, применение пиндолола оказывает выраженное снижение уровня лептина в плазме [70]. Данных касающихся влияния БАБ на продукцию рецептора лептина отсутствуют.

1.6.3 Лептинорезистентность и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Результаты крупных клинических исследований демонстрируют, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) снижают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, перенесших острый ИМ. Кроме того иАПФ являются эффективными средствами профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ИБС.

Исследований, направленных на изучение влияния иАПФ на показатели, характеризующие ЛР в научной литературе немногочисленно. Кроме того, их фокус внимания сосредоточен лишь на изменение уровня лептина, и не затрагивает другие маркеры ЛР, такие как продукция рецептора и значения ИСЛ, которые наиболее точно отражают функциональную активность лептина.

Так R. Krysiak с соавт. проанализировали образцы, полученные от 45 пациентов с изолированной ИБС, лечившихся в течение 90 дней эналаприлом или периндоприлом. Введение периндоприла привело к снижению уровня лептина в плазме, однако эналаприл не оказал существенного влияния на содержание лептина [42]. В других исследованиях были получены аналогичные результаты влияния эналаприла на продукцию лептина [41, 93].

Резюме

Таким образом, по результатам проведенного анализа, имеющейся на сегодняшний день литературы, становится понятным, что причина и механизм формирования ЛР у пациентов с ССЗ остаются не известны. Отсутствие единого диагностического принципа и референтного интервала для показателей, характеризующих ЛР, еще больше затрудняет изучение этого феномена. Между тем, установление взаимосвязи ЛР с высокой коморбидностью и ее вклада в развития ранних и отдаленных осложнений у пациентов с ССЗ может снизить кардиоваскулярный риск. Кроме того, изучение особенностей жировой ткани у

пациентов с ССЗ представляет собой актуальную научную проблему, которая возможно позволит открыть недостающие звенья патогенеза ЛР. Стоит отметить, что комплексной оценки влияния медикаментозной терапии на маркеры ЛР, такие как продукция рецептора, ИСЛ на данный момент не существует. Кроме того, имеющиеся результаты, касаемые влияния вышеизложенной терапии на показатели, характеризующие ЛР крайне противоречивы и неоднозначны.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных

В исследование включено 234 пациента с ИБС из них 114 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и 120 пациентов со стабильной ИБС. Исследование проводилось в соответствии с «Правилами надлежащей клинической практики», от 01.04.2016 г., а также с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками от 2013 г. Протокол научно-клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Критериями включения пациентов с острым ИМ:

- мужской пол,
- возраст пациентов от 18 до 75 лет на момент проведения исследования,
- наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику, диагностированный в соответствии с критериями Российского общества кардиологов,
- подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в научно-клиническом исследовании.

Критериями включения пациентов с хронической ИБС:

- мужской пол,
- возраст пациентов от 18 до 75 лет на момент проведения исследования,
- наличие показаний к коронарному шунтированию у пациентов с хронической ИБС (по данным коронарографии),

- подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в научно-клиническом исследовании.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с острым ИМ и хронической ИБС представлена в таблице 1.

Группа сравнения составила 96 пациентов со стенозом аортального клапана.

Критерии включения пациентов со стенозом АК:

- мужской пол,
- возраст пациента от 18 до 75 лет,
- планируемая хирургическая коррекция изолированного порока АК, обусловленный дегенеративным повреждением или врожденной аномалией (двустворчатый клапан),
- отсутствие поражения коронарного русла,
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ пациента от проведения исследования, возраст пациента более 75 лет, наличие СД 1 и 2 типа, клиника стенокардии IV ФК и хронической сердечной недостаточности (ХСН) III ФК (NYHA) и выше, декомпенсация ХСН, неконтролируемая АГ, наличие тяжелой соматической патологии, оказывающей влияние на прогноз, стеноз аортального клапана, ассоциированный с ревматической болезнью, инфекционным эндокардитом.

Обследованные пациенты с ИБС и приобретенными пороками сердца (ППС) были сопоставимы по возрасту, и наличию факторов риска таких как, АГ, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии ($p > 0,05$) (таблицы 1 и 2). Контрольную группу составило 40 здоровых мужчин. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

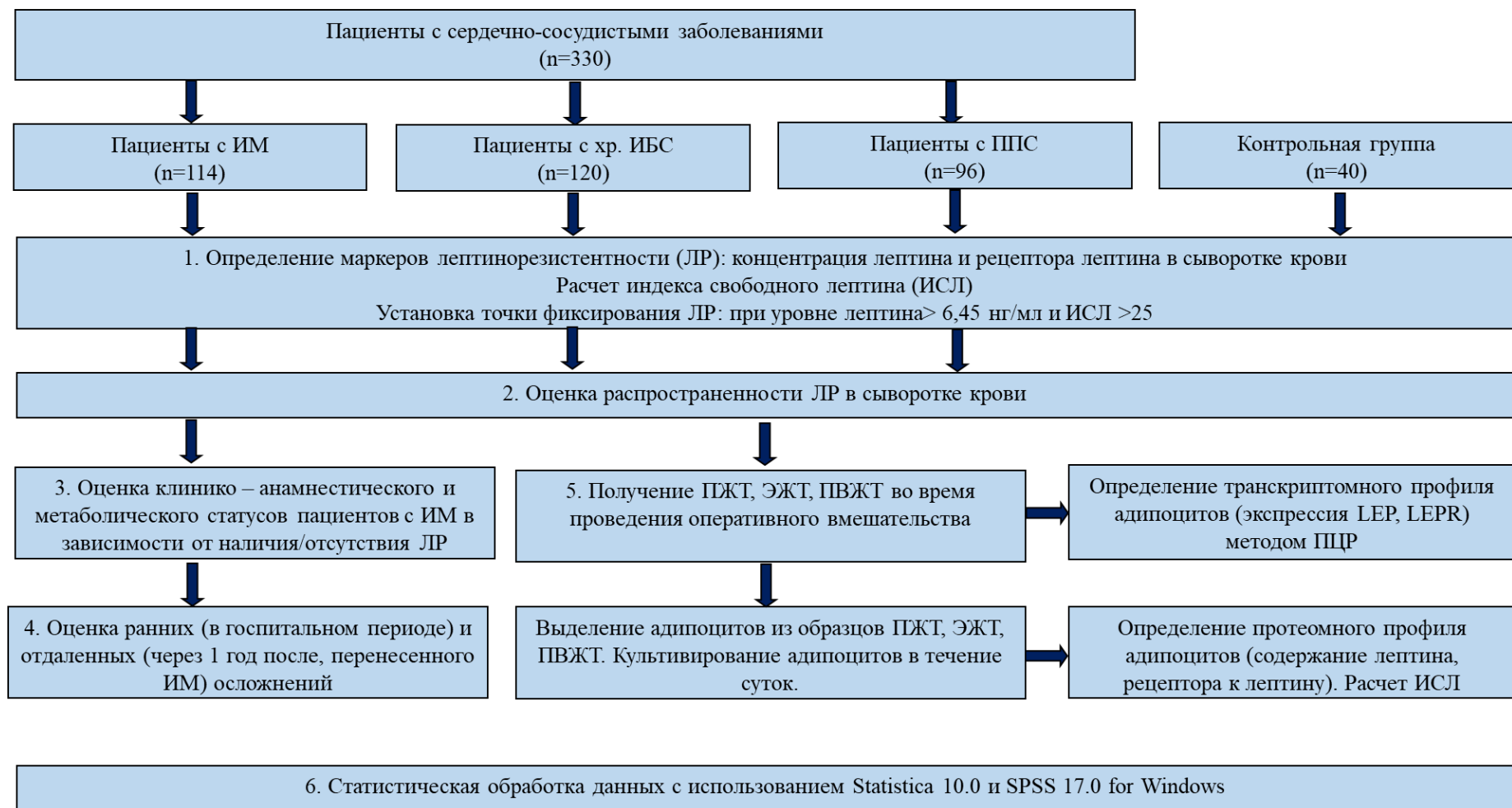


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Клиническая и анамнестическая характеристика пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца, контрольной группы

Показатель	Пациенты с ИМ n=114	Пациенты с хронической формой ИБС n=120	Контрольная группа n=40
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	60 (57,0; 71,0)	64 (58,0; 69,0)	55 (45,0; 60,0)
Анамнез			
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, n (%)	52 (45,6)	57 (47,5)	0
Курение, n (%)	58 (50,8)	90 (75)	0
Артериальная гипертензия, n (%)	102 (89,9)	102 (87,6)	0
Дислипидемия, n (%)	25 (21,9)	31 (25,8)	0
Инфаркт миокарда, n (%)	33 (29,4)	46 (38,3)	0
ХИГМ, ОНМК, ТИА, n (%)	8 (7)	12 (10)	0
Индекс массы тела			
До 25 кг/м ² , n (%)	38 (33,3)	35 (29,2)	40 (100)
25,0-29,9 кг/м ² , n (%)	54 (47,4)	61 (50,8)	0
30,0-39,9 кг/м ² , n (%)	22 (19,3)	24 (20,0)	0
Поражение коронарного русла			
1-сосудистое КА, n (%)	64 (56,1)	9 (7,5)	0
2-сосудистое КА, n (%)	35 (30,7)	18 (15)	0
Многососудистое КА, n (%)	15 (13,2)	93 (77,5)	0
Функциональная активность ЛЖ			
ФВ ЛЖ			
>50 %, n (%)	74 (64,9)	106 (88,4)	40 (100)
40-49 %, n (%)	34 (29,8)	10 (8,3)	0
<40 %, n (%)	6 (5,3)	4 (3,3)	0

Таблица 2 – Клиническая и анамнестическая характеристика группы сравнения (пациенты со стенозом АК)

Показатель	Значение n=96
Пол, мужчины, n (%)	96 (100)
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	65 (55,0-72,0)
Гемодинамический тип порока, n (%): -стеноз аортального клапана	96 (100)
Этиология порока, n (%): - дегенеративный порок - врожденная аномалия (двустворчатый клапан)	89 (92,7) 7 (7,3)
Перенесенные ранее чрескожные коронарные вмешательства, n (%)	6 (6,3)
Анамнез, n (%): -отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии -курение -артериальная гипертензия -дислипидемия -инфаркт миокарда -ХИГМ, ОНМК, ТИА	31 (32) 80 (83,3) 64 (66,7) 16 (16,7) 8 (8,3) 8 (8,3)
Характеристика ритма сердца, n (%): -синусовый -фибрилляция предсердий • пароксизмальная • персистирующая • постоянная	40 (41,6) 56 (58,4) 31 (55,4) 8 (14,3) 17 (30,3)
Индекс массы тела, n (%): - до 25 кг/м ² - 25,0-29,9 кг/м ² - 30,0-39,9 кг/м ²	48 (50) 40 (41,7) 8 (8,3)
Функциональная активность ЛЖ, n (%): >50 % 40-49 % <40 %	88 (91,7) 8 (8,3) 0

Более 65 % пациентов с коронарогенной патологией имели избыточную массу тела или различную степень ожирения, и 50 % пациентов с некоронарогенной патологией. При ИМ наиболее часто встречалось 1-сосудистое поражение коронарного русла (КР), при ИБС – многососудистое, при пороках отсутствовало поражение коронарных артерий (КА). Сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имело около 65 % и 90 % пациентов с ИМ и ИБС соответственно, более 90 % - с некоронарогенной патологией.

В течение госпитального периода пациентам с ИМ в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-зависимой артерии. Проводилась непрерывная 24-часовая инфузия нитроглицерина и гепарина в стандартных дозировках под контролем гемодинамики и показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Пациенты с ИМ и ИБС получали стандартную медикаментозную терапию – гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины. Пациенты с приобретёнными пороками сердца – варфарин, β -адреноблокаторы, иАПФ, статины, антагонисты Са (дигидропиридиновые), нитраты, диуретики (таблица 3).

Таблица 3 – Медикаментозное лечение обследованных пациентов, n (%)

Препарат	Пациенты с ИМ n=114	Пациенты с хронической формой ИБС n=120	Пациенты с пороками сердца n=96	Контрольная группа n=40
Аспирин	112 (98,2)	114 (95)	0	0
Клопидогрель,	114 (100)	18 (15)	0	0
Варфарин	0	0	40 (83,3)	0
Гепарин	114 (100)	120 (100)	0	0
β-блокаторы	114 (100)	108 (90)	43 (89,6)	0
иАПФ	102 (89,4)	90 (75)	37 (77,1)	0
Статины	114 (100)	120 (100)	35 (72,9)	0
Блокаторы Са-каналов	101 (88,6)	90 (75)	35 (72,9)	0
Нитраты	20 (17,5)	6 (5)	5 (10,4)	0
Диуретики	36 (31,6)	96 (80)	41 (85,4)	0

2.2 Оценка госпитального и годового прогноза у пациентов с острой фазой ишемической болезни сердца

Для оценки неблагоприятного прогноза в госпитальном периоде ИМ были проанализированы следующие конечные точки: рецидив ИМ, нарушения ритма и проводимости, ранняя постинфарктная стенокардия.

Отдаленные осложнения (через 1 год после, перенесенного ИМ) фиксировали при наличии повторных инфарктов миокарда, прогрессировании стенокардии, декомпенсации СН, госпитализации по поводу коронарных событий.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Общеклинические и инструментальные методы обследования

Общеклинические исследования включали себя опрос на соответствие критериям включения и возможного попадания под критерии исключения. В рамках сбора анамнеза уточнялся наследственный анамнез, наличие острых и хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение). Дислипидемию фиксировали как повышение содержания общего холестерина в сыворотке (более 200 мг/дл), триглицеридов (более 200 мг/дл) или холестерина ЛПНП (более 150 мг/дл), зарегистрированных в течение минимум одного года, или при использовании гиполипидемических препаратов. Артериальную гипертензию определяли при подъеме систолического артериального давления более 140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст. Текущий статус курения устанавливали при курении 1 сигареты в день и больше.

Измерение антропометрических показателей включало оценку роста (m^2), веса (кг). ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела}(кг)/\text{рост}(м^2)$. Полученные значения ИМТ интерпретировали согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения.

Электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ регистрировали в 6 стандартных отведениях, 6 грудных, 3 отведениях по Небу и 1 отведение по Слопаку (всего в 16 отведениях) с помощью аппарата «Megacart400» Siemens по стандартной методике.

Эхокардиография (ЭхоКГ). При поступлении в стационар всем пациентам проводили электрокардиографическое исследование на диагностической ультразвуковой системе «Acuson 128XP» (Acuson, США) в режиме двухмерного

сканирования. Выполнение ЭхоКГ позволяло оценить диастолическую функцию ЛЖ, геометрические и функциональные характеристики полостей и стенок сердца, соотношение левых и правых отделов. Оценка функционального состояния ЛЖ проводилась в стандартных (М-, В- и доплер) режимах по показателям состояния клапанного аппарата, сократительной способности миокарда, степени дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, а также наличия аневризмы и выпота в полость перикарда. Рассчитывали значение фракции выброса ЛЖ в М-режиме.

Коронарографию проводили на ангиографической системе Innova (США) по методике М.Р. Judkins для оценки наличия и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий. Пункция бедренной артерии или лучевой артерий выполнялась по методу Сельдингера. Ксенетикс-350 был использован в качестве рентгеноконтрастного вещества.

Для деления пациентов по степени тяжести поражения коронарного русла была применена шкала SYNTAX Score. Данная шкала представляет собой модель поэтапного расчета суммарного балла с помощью online калькулятора. Описание правил расчета баллов SYNTAX Score представлены на сайте <http://www.syntaxscore.com/>. Шкала SYNTAX Score позволяет оценить тип коронарного кровоснабжения, вовлечение смежных сегментов, диаметр стеноза или особенности окклюзии, наличие извитостей, кальцификации и тромбоза протяженность поражения.

Суммарный балл SYNTAX Score позволил разделить пациентов на 3 группы риска:

- незначительное повреждение КА = 0-22 баллов;
- умеренное повреждение КА = 23-32 баллов;
- тяжелое повреждение КА более 32 баллов.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Забор крови для проведения лабораторных исследований выполнялся в 1-е сутки поступления в стационар у пациентов с хронической ИБС и ППС, на 1-е и 12-е сутки у пациентов с ИМ. Забор венозной крови осуществлялся в одноразовые вакуумные пробирки с активатором свертывания. Полученные образцы крови центрифугировали на протяжении 15 мин при 2000–2500 оборотах. Полученную сыворотку отделяли от клеточных элементов и замораживали при температуре $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Лептин. Концентрацию лептина определяли всем участникам исследования методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы BioVendor (Чехия). На первом этапе в лунки микропланшета вносили контроли, стандарты и исследуемые образцы сыворотки крови. Лептин, присутствующий в образцах и стандартах, связывался с высокоспецифичными моноклональными антителами - иммобилизованными и биотинилированными, с образованием сэндвич-комплекса. После инкубации на этапе промывки удаляли избыточные и несвязавшиеся биотинилированные антитела. На втором этапе в лунки микропланшета добавляли конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена, который связывался с биотинилированными антителами, несвязавшийся конъюгат при промывке удалялся. На третьем этапе вносили субстрат ТМБ, который при взаимодействии с остатками конъюгата, вступал в ферментную реакцию с образованием продукта голубого цвета, при этом окраска была прямо пропорциональна количеству присутствующего лептина. Добавление стоп-реагента останавливало ферментативную реакцию, в результате голубая окраска превращалась в желтую. Абсорбция при 450 нм измерялась с помощью микропланшетного спектрофотометра. Для построения калибровочной кривой использовался набор стандартов. Концентрация лептина в исследуемых образцах сыворотки крови была рассчитана по калибровочной кривой.

Растворимый рецептор лептина. Рецептор к лептину определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Human Leptin Receptor ELISA фирмы BioVendor (Чехия). Стандарты, контроли, и исследуемые образцы сыворотки инкубировали в лунках микропланшета, предварительно покрытых моноклональными антителами к рецептору лептина (иммобилизованными и биотинилированными). После 60 минутной инкубации и промывки из ячеек удалялись не связанные биотинилированные антитела. Затем в ячейки вносили конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена, связывающий биотин, конъюгированный с рецептором лептина. Не связавшийся конъюгат удаляли с помощью трехкратной промывки. На третьем этапе в ячейки добавляли субстратный раствор (ТМБ), который при взаимодействии с остатками конъюгата, вступал в ферментную реакцию с образованием окрашенного раствора голубого цвета. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента и измеряли поглощающую способность, полученного продукта желтого цвета. Абсорбцию измеряли при 450 нм с помощью микропланшетного спектрофотометра. Интенсивность окраски, была прямо пропорциональна концентрации рецептора лептина, присутствующего в образцах, которая определялась непосредственно по стандартной калибровочной кривой.

Индекс свободного лептина (ИСЛ). ИСЛ рассчитывали, как отношения концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100.

Оценка наличия лептинорезистентности. Лептинорезистентность в сыворотке крови фиксировали при уровне лептина > 6,45 нг/мл и ИСЛ > 25 по данным контрольной группы.

Исследование углеводного обмена. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли стандартными тест-системами фирмы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i этой же фирмы. Для определения концентрации инсулина и С - пептида был применен иммуноферментный метод с использованием тест-систем «Monobind Insulin

ELISA» и «Monobind C-Peptide ELISA» (США) по протоколу, установленному производителем.

Оценка наличия и степени выраженности инсулинорезистентности (ИР). Для оценки ИР был вычислен индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index): $QUICKI = 1/[\log(I0) + \log(G0)]$, где I0 – базальная гликемия (ммоль/л); G0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл). Оценена выраженность ИР, согласно A. Katz et al. (2000), среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, свидетельствует о нормальной тканевой чувствительности к инсулину; значения QUICKI, равные $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$, говорят об умеренной и выраженной степени тканевой ИР соответственно.

Исследование липидного спектра. Концентрацию показателей липидного спектра: общего холестерина, ТАГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, СЖК) в сыворотке крови была произведена с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

С-реактивный белок. Определение уровня С-реактивного белка производили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фотометрическим методом с использованием тест-систем Monobind Inc. High Sensitivity CRP (США).

Интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), адипонектин. ИЛ-6, ФНО-альфа, ИАП-1, адипонектин определяли количественно иммуноферментным методом в сыворотке крови согласно стандартным протоколам с использованием наборов фирм eBiosciens Human IL-6, eBiosciens Human TNF alpha Platinum ELISA (США) и «Technoclone PAI-I ELISA» (Австрия), «BioVendor Human Adiponectin ELISA» (Чехия) соответственно.

2.3.3 Молекулярно-генетические методы исследования

Источником подкожной, эпикардимальной и периваскулярной жировой ткани человека (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ, соответственно) служили биоптаты жира от 3 до 5 грамм, полученные во время оперативного вмешательства. Образцы ПЖТ забирали из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, ЭЖТ – из правого предсердия и правого желудочка, ПВЖТ – в области восходящей части аорты.

Суммарную РНК выделяли из жировой ткани с использованием коммерческого набора RNeasy® Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) в соответствии с протоколом производителя с некоторыми модификациями, как описано ранее [113]. Количество и качество очищенной РНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) путем измерения поглощения света при 280 нм, 260 нм и 230 нм и расчета 260/280 (A_{260/280}) и 260/230 (A_{260/280}) и 260/230 (A_{260/280}). A_{260/230}). Целостность РНК определяли электрофорезом в агарозном геле с последующей визуализацией с использованием системы Gel Doc™ XR+ (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Экстрагированную РНК хранили при –70 °С.

Одноцепочечную кДНК синтезировали с использованием набора для обратной транскрипции кДНК высокой емкости (Applied Biosystems, Фостер-Сити, Калифорния, США) на 96-луночном термоциклере Veriti™ (Applied Biosystems). Обратную транскрипцию проводили по программе, предложенной производителем набора. Количество и качество синтезированной к ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000. Образцы хранили при –20 °С.

Экспрессию *LEP* и шести изоформ рецептора лептина (*LEPR1*, *LEPR2*, *LEPR2/2*, *LEPR3*, *LEPR3/2*, *LEPR4*) оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием анализов

экспрессии генов TaqMan™ на системе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Структура праймеров представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Последовательность нуклеотидов в праймерах лептина и рецептора лептина

Ген	Направленность сиквенса	Sequence (5'→3')	Количество нуклеотидов
<i>LEP</i>	Forward primer	tgtccaagctgtgccatcc	20
	Reverse primer	ggtggagcccaggaatgaagt	21
<i>LEPR 1</i> NM_002303.6 (изоформа 1)	Forward primer	ttcttgggtccagcccaccatt	21
	Reverse primer	agcagggatgtagctgagaca	22
<i>LEPR 2</i> NM_001003680.3 (изоформа 2, альтернативный 3'- концевой экзон)	Forward primer	ttcttgggtccagcccaccat	20
	Reverse primer	tagcagggatgtagctgagaca	22
<i>LEPR 2.2</i> NM_001198687.2 (содержит чередующиеся 5'-UTR и 3'-концевой экзон)	Forward primer	tttcttgggtccagcccaccat	21
	Reverse primer	gcagggatgtagctgagacaat	22
<i>LEPR 3</i> NM_001003679.3 (изоформа 3, альтернативный 3'- концевой экзон)	Forward primer	actgttgctttcggagtgagc	21
	Reverse primer	agccagcactgtatgtcca	20
<i>LEPR 3.2</i> NM_001198689.2 (содержит чередующиеся 5'-UTR и 3'-концевой экзон)	Forward primer	ttcttgggtccagcccaccatt	21
	Reverse primer	agcagggatgtagctgagaca	22
<i>LEPR 4</i> NM_001198688.1 (содержит чередующиеся 5'-UTR и 3'-концевой экзон)	Forward primer	ttcttgggtccagcccaccatt	21
	Reverse primer	agcagggatgtagctgagaca	22

Каждая 20-мкл реакционная смесь содержала 10 мкл TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems), 1 мкл TaqMan™ Gene Expression Assay (Applied Biosystems) и 9 мкл матрицы кДНК (100 нг кДНК + вода, не содержащая нуклеаз) и амплифицировали при следующих условиях термоциклирования: 2 мин при 50 °С, 10 мин при 95 °С и 40 циклов по 15 с при 95 °С и 1 мин при 60 °С. В качестве отрицательного контроля использовали 20 мкл реакционной смеси без матрицы кДНК. Для каждого образца готовили отрицательный контроль и три технические повторности. Экспрессию тестовых генов рассчитывали по методу Пфаффа и выражали в логарифмической (\log_{10}) шкале как многократное изменение относительно контрольных образцов.

2.3.4 Культуральные исследования

Для получения изолированных адипоцитов полученные фрагменты ЖТ помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Sigma-Aldrich, США) с гентамицином (50 мкг/мл), стрептомицином (100 мг/мл) и пенициллином (100 ед./л). Изоляцию адипоцитов проводили в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО асептические медицинские системы, производитель “Миасский завод медицинского оборудования”, Россия) выделяли адипоциты из образцов ЖТ, как описано ранее [17]. Из образцов ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ приготавливали кусочки размером 1-2 мм³ и инкубировали 30 минут при температуре 37 °С в растворе коллагеназы (0,5 мг/мл; Invitrogen, США), содержащем 200 нМ аденозина (SigmaAldrich, США). После инкубации для ингибирования коллагеназы добавляли 10 % эмбриональную телячью сыворотку в соотношении 1:1 (Gibco, США) в полной культуральной среде М 199 (Gibco, США), содержащей 1 % Нерес буфер (Gibco, США), 1 % раствор L-глутамин с пенициллином и стрептомицином (Gibco, США), 0,4 % амфотерицина-Б (Gibco, США) и глюкозу в конечной концентрации 5 ммоль/л. Затем флотирующие

кусочки ферментированной ЖТ переносили в стерильный фильтр с размером пор 100 мкм (Falcon, США) и в условиях мягкого перемешивания промывали полной культуральной средой М 199, объем содержимого пробирки с клетками довели до 5 мл и центрифугировали 2 минуты при 200g. Изолированные адипоциты помещали в отдельную пробирку, объем содержимого пробирки довели культуральной средой до 1 мл и проводили подсчет адипоцитов в камере Горяева. В лунку стерильного 24-луночного планшета (Greiner, Германия) вносили адипоциты в количестве 20×10^5 и довели объем содержимого лунки до 1 мл культуральной средой. Изолированные адипоциты культивировали в течение 1 суток. Со дна лунок аккуратно забирали среду до начала и через сутки культивирования для последующего определения лептина и рецептора лептина с использованием тест-систем фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Vienna, Austria) и «R&D Systems» (Canada) методом иммуноферментного анализа.

2.3.5 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 12», «SPSS 17.0 for Windows». Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены в виде абсолютных значений и относительных значений (n (%)), количественные данные – в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей (Me (Q25; Q75)). Межгрупповое сравнение зависимых групп с распределением признаков, отличных от нормального проводили при помощи критерия Фридмана, попарное сравнение – критерием Вилкоксона. Используя поправку Бонферрони, за критический уровень значимости принимали $p \leq 0,013$ при сравнении трех зависимых групп. С целью оценки различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп был использован непараметрический

критерий U-критерий Манна-Уитни. Для определения факторов, связанных с развитием лептинорезистентности, а также неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ использовали логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Частотный анализ проведен таблицами сопряженности 2X2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для определения факторов, потенциально связанных с наличием ЛР при ИМ, был использован линейный пошаговый дискриминантный анализ с вычислением канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ). Прогностическая математическая модель была построена методом бинарной логистической регрессии. Оценка качества модели проводилась с помощью ROC-анализа.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Частота выявления лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и со стенозом аортального клапана

При оценке маркеров ЛР среди пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией были выявлены следующие особенности. Концентрация лептина, рецептора лептина и значения ИСЛ в группе пациентов со стенозом АК не имели статистически значимых различий с контрольной группой. Содержание лептина у пациентов с ИМ и ИБС было выше в 3,3 раза по сравнению с пациентами с пороками и в 3,6 раз - со здоровыми добровольцами.

Уровень рецептора лептина был ниже в 1,4 раза и в 1,6 раза у пациентов с острой и хронической формами ИБС соответственно по сравнению с пациентами с ППС и контрольной группой. Значения ИСЛ в 5,4 раза превышали в группе пациентов с ИМ относительно лиц со стенозом АК, и в 5,5 раз относительно здоровых добровольцев. ИСЛ был в 5,3 раза выше у пациентов с хронической ИБС при сравнении с пациентами с пороками и 5,6 раз по данным контрольной группы соответственно. Концентрация лептина, рецептора лептина, а также значения ИСЛ были сопоставимы между пациентами с коронарогенной патологией (таблица 5).

Таблица 5 – Маркеры лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца, приобретенными пороками сердца и контрольной группы, Me (Q25; Q75)

Показатель	Пациенты с ИМ	Пациенты с ИБС	Пациенты с ППС	Контрольная группа	Меж-групповое сравнение	Попарное сравнение
	1	2	3	4		
Лептин, нг/мл	11,6 (6,6; 20,5)	11,6 (5,4;13,9)	3,54 (3,3; 9,1)	3,2 (2,7; 5,6)	p = 0,001	p (1-2) = 0,62 p (1-3) = 0,001 p (1-4) = 0,001 p (2-3) = 0,001 p (2-4) = 0,001 p (3-4) = 0,89
Рецептор лептина, нг/мл	40,8 (28,8; 46,1)	34,8 (27,1; 46,6)	57,06 (41,6; 65,7)	58,06 (45,6; 67,7)	p = 0,016	p (1-2) = 0,68 p (1-3) = 0,003 p (1-4) = 0,003 p (2-3) = 0,001 p (2-4) = 0,001 p (3-4) = 0,91
Индекс свободного лептина (ИСЛ)	32,7 (14,3; 70,5)	31,9 (16,2; 64,5)	6,04 (5,09; 22,4)	5,05 (4,23; 25,0)	p = 0,012	p (1-2) = 0,53 p (1-3) = 0,004 p (1-4) = 0,003 p (2-3) = 0,004 p (2-4) = 0,003 p (3-4) = 0,89

Встречаемость ЛР при ИМ составила 64 %, при ИБС – 56,2 %, при некоронарогенной патологии – 25 %. Статистически значимые различия в частоте выявления ЛР наблюдались между пациентами с ИМ и ИБС относительно пациентов со стенозом АК ($p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно), между пациентами с коронарогенной патологией различий не выявлено ($p = 0,82$).

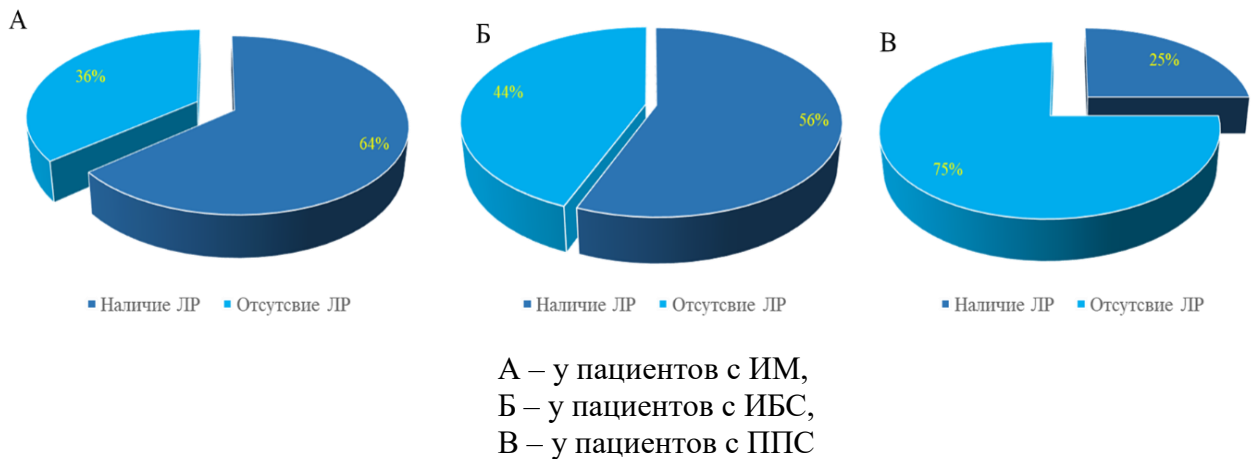


Рисунок 2 – Частота встречаемости лептинорезистентности

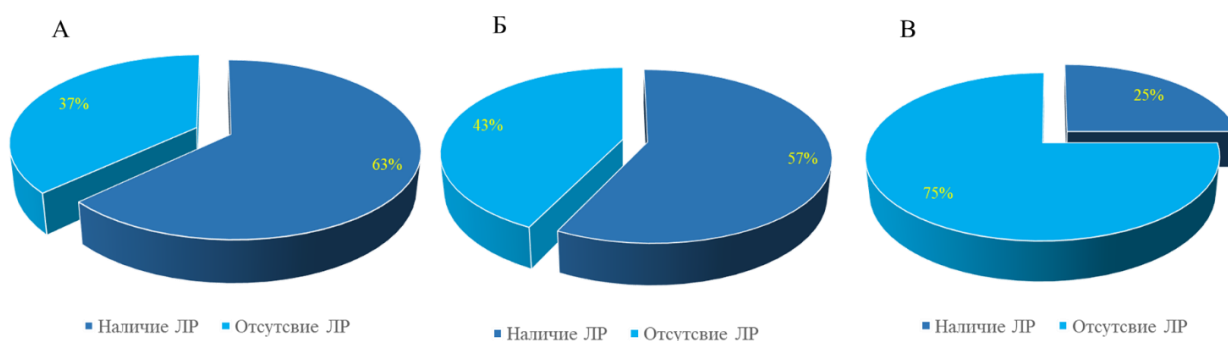
Поскольку лептин — пептидный гормон, синтезируемый адипоцитами и его количество в крови прямо пропорционально количеству жировой ткани, пациенты исследуемых групп были уравновешены по значениям ИМТ. Характеристика пациентов, сопоставимых по ИМТ, представлена в таблице 3. Превалирующими анамнестическими факторами ССЗ продолжали оставаться АГ, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Данные по поражению КР не изменились после уравновешивания по ИМТ. Сохраненную ФВ ЛЖ имело 70 % пациентов с острой формой ИБС, более 90 % пациентов с хронической ИБС и пороками сердца (таблица 6).

Таблица 6 – Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов, сопоставимых по индексу массы тела

Показатель	Пациенты с ИМ n=108	Пациенты с ИБС n=96	Пациенты с ППС n=96	Контрольная группа n=40
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	61 (57,0; 71,0)	64 (58,0; 69,0)	65 (55,0; 72,0)	58 (45,0; 66,0)
Анамнез				
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	49 (45,4)	44 (45,8)	31 (32)	0
Курение, n (%)	58 (53,7)	78 (81,3)	80 (83,3)	0
АГ, n (%)	97 (89,8)	84 (87,5)	64 (66,7)	0
Дислипидемия, n (%)	15 (13,9)	12 (12,5)	16 (16,7)	0
ИМ, n (%)	33 (30,5)	39 (40,6)	8 (8,3)	0
ХИГМ, ОНМК, ТИА, n (%)	8 (7,4)	20 (20,6)	8 (8,3)	0
ИМТ				
До 25 кг/м ² , n (%)	53 (49,1)	45 (46,9)	48 (50)	40 (100)
25,0-29,9 кг/м ² , n (%)	45 (41,6)	42 (43,8)	40 (41,7)	0
30,0-39,9 кг/м ² , n (%)	10 (9,3)	9 (9,4)	8 (8,3)	0
Поражение коронарного русла				
1-сосудистое КА, n (%)	50 (46,3)	9 (9,4)	0	0
2-сосудистое КА, n (%)	36 (33,3)	21 (21,8)	0	0
Многососудистое КА, n (%)	22 (20,4)	66 (68,8)	0	0
Функциональная активность ЛЖ				
ФВ ЛЖ >50%, n (%)	76 (70,4)	90 (93,8)	88 (91,7)	40 (100)
40-49%, n (%)	28 (25,9)	3 (3,1)	8 (8,3)	0 (0)
<40%, n (%)	4 (3,7)	3 (3,1)	0 (0)	0 (0)

Уравновешивание по ИМТ не изменило характеристику маркеров ЛР обследованных пациентов в целом. Содержание лептина с коронарогенной патологией оставалось на высоком уровне относительно пациентов со стенозом АК и здоровых добровольцев. Так, при ИМ концентрация лептина была выше в 3,2 раза и в 3,5 раз, при хронической ИБС в 4,6 раз и в 5,1 раз по сравнению с пациентами с некоронарогенной патологией и контрольной группой соответственно. Рецептор лептина продолжал оставаться на прежнем уровне. ИСЛ превышал показатель пациентов с ППС и здоровых добровольцев в 5,3 раза и в 6,3 раз в группе с ИМ и в 6,6 раз, и в 7,7 раз в группе с ИБС (таблица 7).

Частота встречаемости ЛР среди пациентов с коронарогенной патологией осталась на высоком уровне и составила среди пациентов с ИМ 63 %, среди пациентов с ИБС – 57 % (рисунок 3).



А – у пациентов с ИМ,
 Б – у пациентов с ИБС,
 В – у пациентов с ППС

Рисунок 3 – Частота встречаемости лептинорезистентности после уравновешивания по индексу массы тела

Таблица 7 – Маркеры лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца, приобретенными пороками сердца и контрольной группы сопоставимых по индексу массы тела, Me (Q25; Q75)

Показатель	Пациенты с ИМ	Пациенты с ИБС	Пациенты с ППС	Контрольная группа	Меж-групповое сравнение	Попарное сравнение
	1	2	3	4		
Лептин, нг/мл	11,3 (6,76; 22,6)	16,4 (7,0; 20,5)	3,5 (3,3; 9,1)	3,2 (2,7; 5,6)	p = 0,001	p (1-2) = 0,4 p (1-3) = 0,001 p (1-4) = 0,001 p (2-3) = 0,001 p (2-4) = 0,001 p (3-4) = 0,89
Рецептор лептина, нг/мл	40,5 (29,3; 46,1)	34,8 (27,27; 47,8)	57,1 (41,6; 65,7)	58,1 (45,6; 67,7)	p = 0,016	p (1-2) = 0,68 p (1-3) = 0,003 p (1-4) = 0,003 p (2-3) = 0,001 p (2-4) = 0,001 p (3-4) = 0,91
Индекс свободного лептина (ИСЛ)	31,9 (12,9; 65,6)	39,1 (19,1; 83,5)	6,0 (5,09; 22,4)	5,1 (4,2; 25,0)	p = 0,014	p (1-2) = 0,3 p (1-3) = 0,004 p (1-4) = 0,003 p (2-3) = 0,001 p (2-4) = 0,001 p (3-4) = 0,89

Таким образом, выявление ЛР вне зависимости от ИМТ статистически значимо выше в группах пациентов с ИМ и хронической ИБС, относительно пациентов с ППС и контрольной группой.

3.2 Взаимосвязь лептинорезистентности с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиническими особенностями инфаркта миокарда

В зависимости от наличия или отсутствия ЛР пациенты с ИМ были разделены на две группы. Клиническо-анамнестическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 8.

У пациентов с ИМ и наличием ЛР была более высокая частота встречаемости факторов риска ССЗ, таких как наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, АГ и дислипидемия, при сравнении с пациентами без ЛР.

При оценке ИМТ, нормальный вес (ИМТ менее 25 кг/м²) чаще встречался в группе больных без ЛР, в отличие от пациентов с ЛР. Статистически значимых различий в распространенности избыточной массы тела среди обследованных групп не обнаружено. Однако в группе с ЛР почти у 40 % пациентов наблюдалась различная степень ожирения. У пациентов с отсутствием ЛР ожирение не выявлено (таблица 8).

Таблица 8 – Клинико-anamнестическая и антропометрическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия/отсутствия лептинорезистентности, n (%)

Показатель	Пациенты с ЛР (n=73)	Пациенты без ЛР (n=41)	p
Анамнез			
Отягощенная наследственность по ССЗ	39 (53,4)	13 (31,7)	0,02
Курение	32 (43,8)	18 (39)	0,52
АГ	72 (98,6)	30 (73,2)	0,01
Дислипидемия	16 (21,9)	4 (9,8)	0,001
Клиника стенокардии до ИМ	35 (47,9)	19 (46,3)	0,61
ИМ	20 (27,4)	11 (26,8)	0,82
ХСН	6 (8,2)	3 (7,3)	0,63
ИМТ			
До 25 кг/м ²	15 (20,6)	21 (51,2)	0,01
25,0-29,9 кг/м ²	29 (39,7)	20 (49,8)	0,08
30,0-39,9 кг/м ²	29 (39,7)	0	0,001
ИМ			
Q-образующий	64 (87,7)	32 (78,1)	0,04
Q-необразующий	9 (12,3)	9 (21,9)	0,02
Локализация ИМ			
передняя стенка ЛЖ	34 (46,6)	16 (39)	0,03
задняя стенка ЛЖ	30 (41,1)	25 (61)	0,01
задняя стенка ЛЖ и ПЖ	9 (12,3)	0	0,001
ФВ ЛЖ			
≥50 %	40 (54,8)	34 (83,0)	0,001
40-49 %	28 (38,4)	6 (14,6)	0,02
<40 %	5 (6,8)	1 (2,4)	0,01

Q-образующий ИМ статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с наличием ЛР. При анализе локализации ИМ, у пациентов с наличием ЛР наиболее часто наблюдалось поражение передней стенки левого желудочка, у пациентов без ЛР – равные доли задней и передней стенки. Частота выявления ИМ задней локализации с захватом ПЖ статистически значимо выше в группе пациентов с ЛР. Снижение ФВ ЛЖ характерно для больных с наличием ЛР. Логистический регрессионный анализ выявил связь между ЛР и сократительной способностью ЛЖ. ЛР ассоциирована с уменьшением значений ФВ ЛЖ в госпитальном периоде ИМ на 47 %.

При оценке выраженности поражения КА в ходе исследования были выявлены следующие особенности. Для пациентов с наличием ЛР было характерно как среднетяжелое, так и тяжелое поражение коронарного русла. У пациентов без ЛР было установлено лишь незначительным поражением КА (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика пациентов с в зависимости от выраженности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score, n (%)

Выраженность поражения КА	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p
Незначительное повреждение (0-22 балла)	55 (75,4)	41 (100)	0,04
Поражение средней степени (23-32 балла)	9 (12,3)	0	0,01
Тяжелое поражение (>32 балла)	9 (12,3)	0	0,01

По данным коронарографии многососудистое повреждение коронарного русла достоверно чаще (в 2,8 раза) наблюдалось в группе пациентов с наличием ЛР относительно пациентов без ЛР (рисунок 4). Одно - и двухсосудистое атеросклеротическое поражением коронарного русла не имело статически значимых различий между группами.

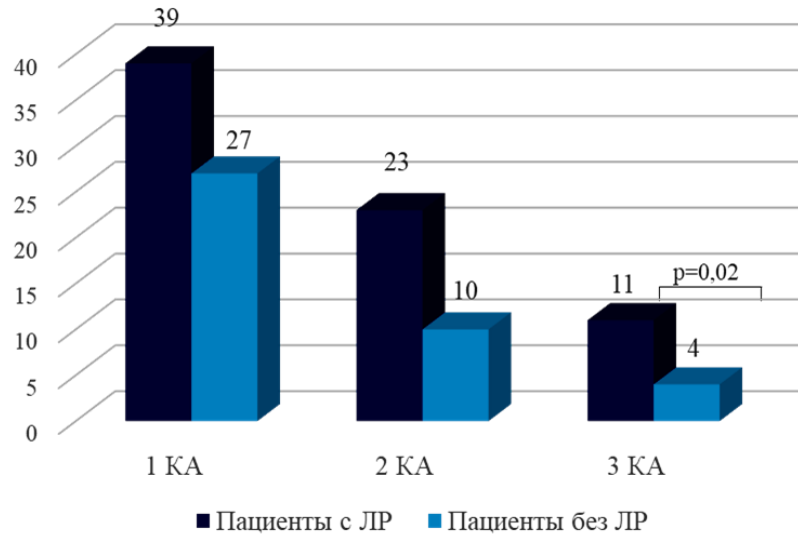


Рисунок 4 – Степень поражения коронарного русла у пациентов с наличием/отсутствием лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствуют о тесной связи ЛР и степени поражения коронарного русла. ЛР была ассоциирована с увеличением количества стенозированных артерий. Наличие ЛР повышало шансы выявления коронарного атеросклероза в 6,21 раза.

Таблица 10 – Отношение шансов, 95 % доверительный интервал лептинорезистентности и клинических характеристик у пациентов с инфарктом миокарда

Показатель	ОШ	95 %-й ДИ	p
ИМТ, кг/м ²	2,34	1,07-5,20	0,13
SYNTAX	0,99	0,84-1,16	0,87
Количество пораженных артерий	6,21	1,24-11,24	0,03
ФВ, %	0,53	0,23-0,84	0,01

Такие показатели, как ИМТ и SYNTAX не были связаны с наличием ЛР в госпитальном периоде у пациентов с ИМ.

Таким образом, для пациентов с ИМ и наличием ЛР высокая частотой встречаемости факторов риска ССЗ в анамнезе, обширное повреждение миокарда, снижение сократительной способности левого желудочка, а также тяжелое и многососудистое повреждение коронарного русла.

3.3 Лабораторные показатели, ассоциированные с лептинорезистентностью у пациентов с инфарктом миокарда

Основной задачей данного раздела явилось выявление наиболее информативных биохимических маркеров, ассоциированных с наличием ЛР.

При оценке метаболического профиля было выявлено статистически значимое увеличение содержания глюкозы, инсулина и С-пептида на 1-е сутки ИМ, инсулина и С-пептида на 12-е сутки заболевания у пациентов с ЛР при сравнении с пациентами без ЛР. У пациентов с наличием резистентности к лептину наблюдалось статистически значимое снижение индекса QUICKI на протяжении всего госпитального периода относительно пациентов с отсутствием ЛР (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у пациентов с наличием/отсутствием лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда, Me (Q25; Q75)

Показатель	1-е сутки			12-е сутки		
	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p
Глюкоза, ммоль/л	6,7 (5,6; 8,6)	5,9 (5,4; 6,9)	0,02	6,1 (5,4; 7,2)	5,9 (5,2; 7,2)	0,34
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9 (5,8; 18,7)	7,5 (2,8; 12,8)	0,02	12,2 (4,7; 19,5)	5,3 (3,2; 10,2)	0,01
С-пептид, нг/мл	1,2 (0,6; 2,1)	0,9 (0,6; 1,5)	0,03	1,2 [0,6; 1,9]	0,9 [0,56; 1,5]	0,03
Индекс QUICKI	0,34 (0,31; 0,39)	0,38 (0,33; 0,45)	0,03	0,31 (0,29; 0,39)	0,39 (0,35; 0,50)	0,03

В группе пациентов с ЛР установлено, что у лишь у 28 человек (38,2 %) отсутствовали признаки ИР, индекс QUICKI был равен 0,382 (0,376; 0,389) (рисунок 5). У больных с ИМ и без ЛР наблюдалась нормальная тканевая чувствительность к инсулину у 29 пациентов (70,8 %), индекс QUICKI составил 0,385 (0,379; 0,391). Умеренная степень ИР не имела статистически значимых различий между группами. У больных с ЛР умеренное снижение инсулиновой чувствительности было выявлено у 8 пациентов (10,9 %), в группе с отсутствием ЛР – 8 пациентов (19,5 %). Выраженная степень ИР в 5,2 раза чаще встречалась в группе пациентов с наличием резистентности к лептину, по сравнению с группой без ЛР (рисунок 5).

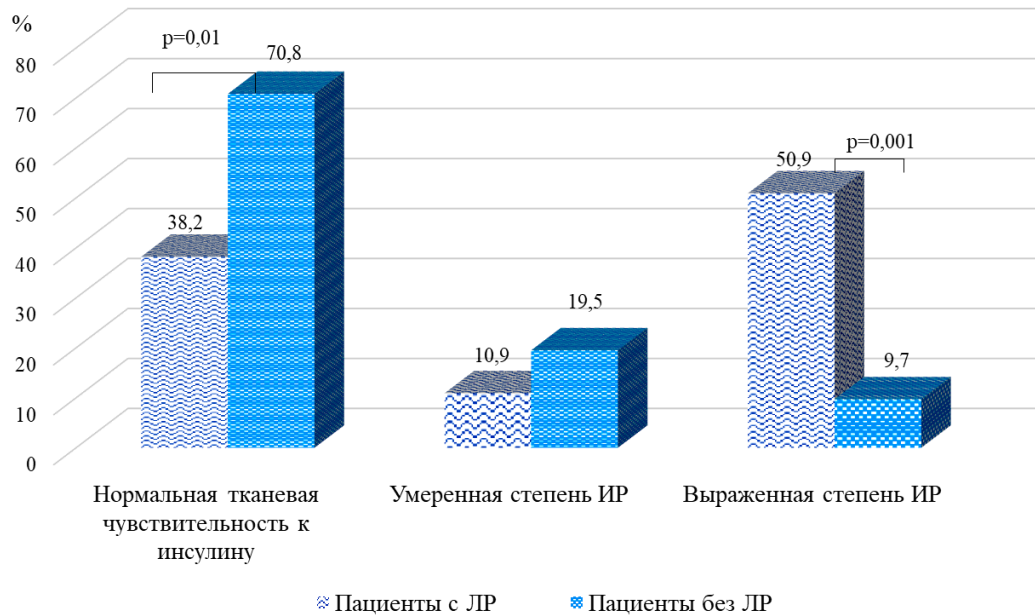


Рисунок 5 – Оценка тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с наличием/отсутствием лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверно значимая прямая связь между уровнем инсулина на 12-е сутки ИМ и ИСЛ ($r = 0,51$, $p = 0,02$), а также обратная корреляционная связь между индексом QUICKI на 12-е сутки и ИСЛ ($r = -0,37$, $p = 0,01$).

В госпитальном периоде ИМ среди исследуемых показателей липидного обмена, лишь содержание СЖК в 1-е сутки заболевания в группе пациентов с ЛР было в 1,5 раза выше, чем в группе без ЛР (таблица 12). Концентрация общего холестерина и его фракций, триацилглицеролов не имела статистически значимых различий между группами обследованных пациентов ни на 1-е, ни на 12-е сутки госпитализации.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика показателей липидного обмена у пациентов с наличием/отсутствием лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда, Ме (Q25; Q75)

Показатель	1-е сутки			12-е сутки		
	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p
ОХС, ммоль/л	5,25 (4,90; 7,01)	5,18 (4,72; 7,71)	0,65	5,15 (4,01; 5,80)	4,60 (4,40; 5,70)	0,43
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,77 (0,67; 0,92)	0,89 (0,61; 1,24)	0,34	0,85 (0,69; 1,04)	1,09 (1,1; 1,14)	0,22
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,56 (1,68; 3,19)	2,2 (1,71; 2,74)	0,67	3,05 (1,53; 5,07)	3,31 (2,98; 4,42)	0,51
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,74 (0,62; 1,18)	0,60 (0,46; 1,1)	0,41	1,03 (0,76; 1,40)	0,93 (0,37; 1,09)	0,52
ТАГ, ммоль/л	1,64 (1,38; 2,60)	1,32 (1,03; 2,4)	0,14	2,25 (1,68; 3,10)	2,04 (1,28; 2,67)	0,16
СЖК, ммоль/л	1,64 (1,21; 1,94)	1,10 (0,80; 1,26)	0,03	0,64 (0,50; 1,11)	0,50 (0,43; 0,79)	0,18

Уровень СРБ был выше нормы на протяжении периода наблюдения у пациентов с ИМ, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. На 1-е сутки заболевания у пациентов с ЛР наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-6 (в 1,4 раза) и ФНО-альфа (в 10,7 раз), на 12-е сутки ФНО-альфа (в 8,3 раза) при сравнении с пациентами без ЛР. Значения ИАП-1 в группе пациентов с наличием ЛР было статистически значимо выше на протяжении всего госпитального периода ИМ по сравнению с группой без ЛР. У пациентов с ЛР наблюдался дефицит адипонектина как в 1-е, так и на 12-е сутки заболевания, в отличие от пациентов без ЛР (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика показателей провоспалительного, протромбогенного и адипокинового статусов у пациентов с наличием/отсутствием лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда, Me (Q25; Q75)

Показатель	1-е сутки			12-е сутки		
	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР	p
СРБ, мг/мл	25,0 (8,3; 52,4)	20,0 (9,6; 29,0)	0,56	8,3 (5,0; 15,0)	7,0 (3,0; 25,0)	0,43
ИЛ-6, пг/мл	17,5 (13,3; 25,8)	12,7 (10,9; 20,0)	0,02	9,6 (3,3; 11,0)	10,4 (4,8; 16,3)	0,26
ФНО- α, пг/мл	20,6 (1,4; 23,3)	1,92 (0,7; 11,5)	0,01	19,8 (1,9; 24,9)	2,36 (0,84; 12,4)	0,01
ИАП-1, нг/мл	127,8 (39,9; 153,6)	89,1 (72,0; 141)	0,02	88,7 (32,4; 148,0)	60,14 (30,4; 72,6)	0,03
Адипонектин, мкг/мл	9,3 (6,7; 11,9)	11,4 (10,2; 19,6)	0,03	9,8 (6,9; 12,5)	12,4 (9,7; 20,1)	0,03

Логистический регрессионный анализ позволил установить наиболее значимые лабораторные показатели, ассоциированные с ЛР в госпитальном периоде ИМ. Среди показателей углеводного обмена прирост концентрации глюкозы в 1-е сутки заболевания увеличивал шансы выявления ЛР в 2,2 раза. Снижение индекса QUIСКИ на 12-е сутки госпитализации повышало шанс наличия резистентности к лептину у пациентов с ИМ на 63 %. В ряду маркеров, характеризующих липидный обмен, только подъем уровня СЖК в сыворотке крови в 1-е сутки ИМ увеличивал шанс верификации ЛР в 6,3 раза. Продукция ИЛ-6 имела прямую связь с определением ЛР. Однако повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови при госпитализации на 1 пг/мл повышала шансы верификации ЛР всего лишь в 1,2 раза (таблица 14).

Таблица 14 – Отношение шансов, 95 % доверительный интервал при выявлении лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда (лабораторные маркеры)

Показатель	1-е сутки ИМ			12-е сутки ИМ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Глюкоза, ммоль/л	2,21	1,07-4,57	0,03	1,11	0,58-2,11	0,75
Инсулин, мМЕ/мл	0,88	0,66-1,10	0,37	1,21	0,89-1,63	0,23
С-пептид, мМЕ/мл	0,98	0,97-1,02	0,87	1,39	0,30-6,34	0,68
Индекс QUICKI	0,68	0,36-1,24	0,19	0,37	0,18-0,69	0,01
ОХС, ммоль/л	1,25	0,52-2,13	0,72	1,10	0,58-3,35	0,65
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,87	0,78-0,95	0,45	0,74	0,40-1,35	0,32
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,31	0,08-0,98	0,28	0,33	0,12-2,23	0,31
ТАГ, ммоль/л	1,32	0,62-2,58	0,55	2,81	0,78-5,31	0,19
СЖК, мкмоль/л	6,35	1,33-30,2	0,02	5,76	0,17-81,81	0,47
СРБ, мг/мл	1,07	0,99-1,14	0,06	1,10	0,84-1,21	0,06
ИЛ-6, пкг/мл	1,19	1,10-1,20	0,03	0,84	0,71-1,09	0,58
ФНО-α, пкг/мл	1,33	0,84-2,12	0,23	0,73	0,47-1,14	0,17
ИАП I типа, нг/мл	0,99	0,97-1,01	0,25	0,96	0,97-1,02	0,70
Адипонектин, мкг/мл	0,88	0,54-1,04	0,13	0,89	0,97-1,02	0,39

Такие показатели, как СРБ, ФНО-альфа, ИАП-1, адипонектин не обладали существенной диагностической значимостью для выявления ЛР у пациентов с ИМ на протяжении всего госпитального периода.

Таким образом, наиболее значимые биохимические показатели по отношению к верификации ЛР в госпитальном периоде ИМ являются повышенная концентрация глюкозы, СЖК, ИЛ-6 и низкие значения индекса QUICKI.

3.4 Результаты математического моделирования

Наличие статистически значимых различий в лабораторных показателях пациентов с наличием ЛР и без ЛР послужило основанием для попытки создания математической модели, позволяющей определить факторы, потенциально связанные с ЛР в госпитальном периоде ИМ. Первоначально было включено 14 показателей для построения дискриминантных функций (см. таблица 14). Рассчитано уравнение канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ).

В уравнение (1) вошли концентрация адипонектина, СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α , определяемые на 1 сутки поступления в стационар:

$$\text{КЛДФ}_{1 \text{ сутки}} = -3,024 + 0,238 \times \text{адипонектин} + 0,099 \times \text{СРБ} - 0,021 \times \text{ИЛ-6} - 0,076 \times \text{ФНО-}\alpha \quad (1)$$

Математическая модель, полученная с помощью дискриминантного анализа, позволяет подтвердить значимую ассоциацию адипокинового дисбаланса и активации провоспалительного статуса с ЛР в госпитальном периоде ИМ. Рассчитанное значение КЛДФ при этом должно быть максимально приближено к соответствующему центроиду. Центроиды кластеров для КЛДФ 1-е сутки равны - 0,270; 1,244 (рисунок 6).

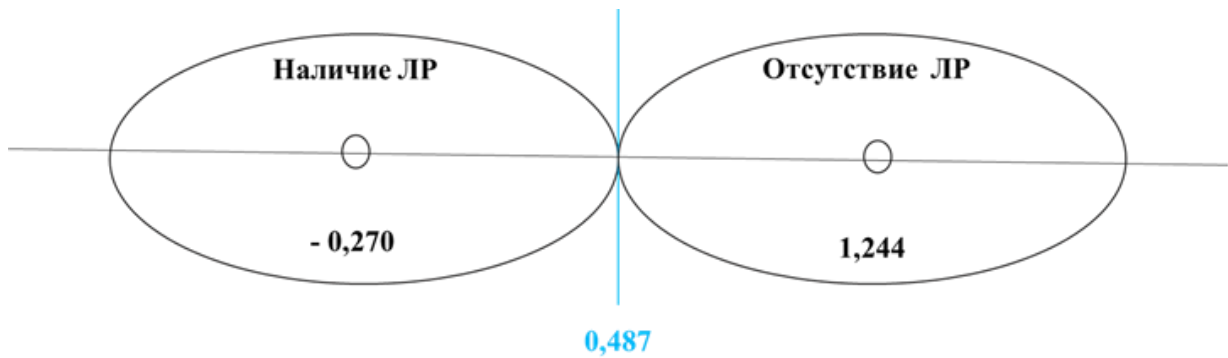


Рисунок 6 – Центроиды канонической линейной дискриминантной функции

Точность выявления ассоциации по созданному решающему правилу составила 78,8 %. Чувствительность – 90,9 %. Специфичность – 87,2 %. Ложноотрицательный ответ встречается в 12,8 %, ложноположительный – в 9,1 %.

Клинический пример 1. Оценка ассоциации провоспалительного и адипокинового статуса с ЛР. Пациент Е., 61 год госпитализирован в НИИ КПССЗ с диагнозом ИМ Q-образующий задний распространенный, неосложнённый, рецидив (Killip I). В анамнезе отягощённая наследственность по сердечно-сосудистой патологии, дислипидемия, курение, гипертоническая болезнь, III стадии, риск 4. При оценке лабораторных показателей на 1-е сутки выявлено следующие значения: адипонектин – 8,5 мг/мл; СРБ – 5,95 мг/мл; ИЛ-6 – 16,4 пкг/мл; ФНО- α – 0,72 пкг/мл. Используя уравнение (1) получаем:

$$\begin{aligned} \text{КЛДФ}_{1 \text{ сутки}} &= -3,024 + 0,238 \times 8,5 + 0,099 \times 5,95 - 0,021 \times 16,4 - 0,076 \times 0,72 = \\ &= -3,024 + 2,023 + 0,592 - 0,344 - 0,055 = -0,808 \end{aligned}$$

Рассчитанное КЛДФ меньше точки, разделяющей группы пациентов (0,487) и ближе к центроиду со значением -0,207. Таким образом, можно сделать заключение, что у пациента наблюдается лептинорезистентность, которая ассоциирована с усилением провоспалительной активности и снижением концентрации кардиопротективного адипокина.

Клинический пример 2. Пациент Д., 61 год. Диагноз при госпитализации в стационар НИИ КПССЗ: Q-образующий задний распространенный, неосложнённый. Killip I. ИМ и ОНМК в анамнезе и сопутствующая патологи

отсутствуют. Результаты лабораторных исследований на 1-е сутки заболевания: адипонектин – 15,8 мг/мл; СРБ – 2,97 мг/мл; ИЛ-6 – 4,6 пкг/мл; ФНО- α – 0,69 пкг/мл. Используя уравнение (1) получаем:

$$\begin{aligned} \text{КЛДФ}_{1 \text{ сутки}} &= -3,024 + 0,238 \times 15,8 + 0,099 \times 2,97 - 0,021 \times 4,6 - 0,076 \times 0,69 = \\ &= -3,024 + 3,760 + 0,294 - 0,009 - 0,005 = 1,016 \end{aligned}$$

С учетом того, что полученное значение больше, чем 0,487 (точки разделения между группами) и ближе к центроиду 1,244 у пациента Н. отсутствует лептинорезистентность и нарушение провоспалительного и адипокинового статуса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что ЛР ассоциирована с усилением провоспалительного статуса и адипокиновым дисбалансом в госпитальном периоде ИМ.

3.5 Лептинорезистентность и прогноз у пациентов с инфарктом миокарда

В настоящее время вклад ЛР в кардиоваскулярный прогноз является спорным вопросом. Ряд исследований демонстрируют, что гиперлептинемия, один из маркеров лептинорезистентности, позволяет прогнозировать острые сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [85, 97, 159]. Но существуют и другие данные, в которых ЛР не связана с частотой сердечно-сосудистых осложнений ни в краткосрочной, ни в долгосрочной перспективе [17, 77, 137]. Противоречивые результаты можно объяснить, различиями исследуемых групп по возрасту, полу, тяжести ИБС, продолжительности наблюдения.

При анализе неблагоприятных исходов в госпитальном периоде ИМ было выявлено, что пациенты с наличием ЛР чаще подвержены кардиоваскулярным событиям. Структура и частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЛР и отсутствием ЛР представлены на рисунке 7.

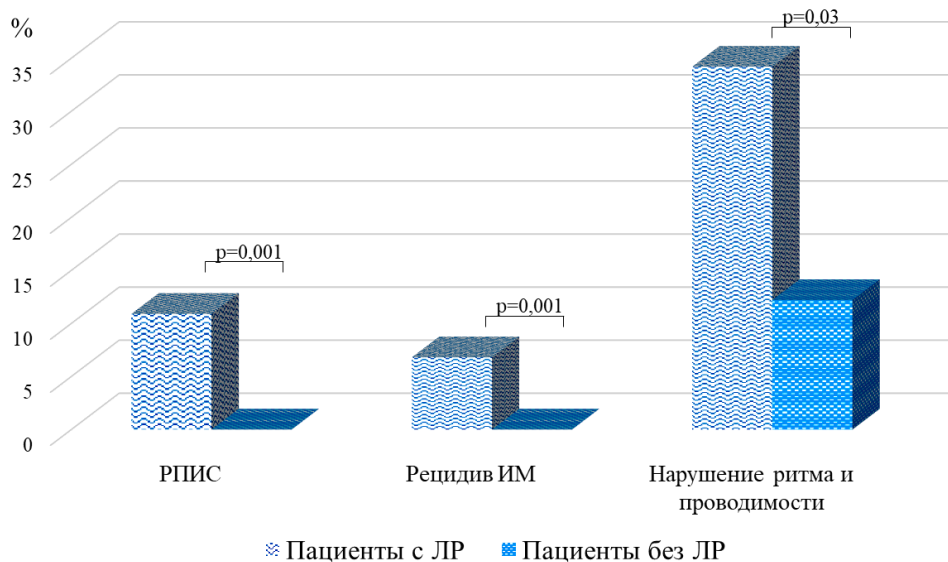


Рисунок 7 – Ранние неблагоприятные кардиоваскулярные события у пациентов с наличием и без лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ развивались в 10,9 % и 6,8 % соответственно у пациентов с ЛР, у пациентов без ЛР данные осложнения отсутствовали. Нарушения ритма и проводимости достоверно чаще регистрировали у пациентов с ЛР. Данное осложнение встречалось в 34,2 % случаев у пациентов с ЛР и в 12,2 % случаев у пациентов без ЛР. Частота встречаемости неблагоприятных событий в госпитальном периоде в целом у пациентов с ЛР была более высокой, чем у пациентов, без ЛР. Так, в группе пациентов с наличием ЛР она составила 44,4 %, в то время как у пациентов без ЛР – 12,2 % ($p = 0,01$).

Прогностическую значимость ЛР в отношении риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде ИМ подтверждают данные логистического регрессионного анализа (таблица 15).

Таблица 15 – Отношение шансов, 95 % доверительный интервал развития неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
Возраст	2,33	1,97-2,45	0,41
ЛР	5,39	2,03-7,69	0,02
Наличие ИМ в анамнезе	8,9	2,5-22,1	0,001
ЧКВ	0,35	0,15-0,69	0,02
SYNTAX	1,07	0,78-1,66	0,33
Количество пораженных артерий	1,32	0,26-6,84	0,73
ФВ, %	0,92	0,78-1,08	0,30
Лептин 1-е сутки, нг/мл	1,22	0,93-1,61	0,16
Лептин 12-е сутки, нг/мл	1,0	0,87-1,2	0,94
Рецептор лептина 1-е сутки, нг/мл	0,81	0,69-0,98	0,11
Рецептор лептина 12-е сутки, нг/мл	0,69	0,48-0,97	0,13

ЛР была проанализирована наряду с такими показателями, как возраст пациентов, наличие ИМ в анамнезе, проведения ЧКВ, степень поражения коронарных артерий и сократительная способность ЛЖ. Также в анализ были включены уровни лептина и рецептора лептина как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ. Было установлено, что наличие ЛР увеличивает шансы развития неблагоприятного кардиоваскулярного исхода в 5,4 раза. При этом отдельно уровень лептина или содержание рецептора лептина не обладают прогностической значимостью в госпитальном периоде ИМ.

Увеличивают шанс развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий наличие раннее перенесенного ИМ в анамнезе и проведение реперфузионной терапии.

Методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель риска, позволяющая оценить вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в госпитальном периоде ИМ. Зависимая переменная – комбинированная конечная точка. Предикторами выступили категориальные переменные.

Полученная регрессионная функция представлена уравнением (2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2)$$

$$z = -3,3257 + 2,2312 \times x_{\text{ЛР}} + 1,2359 \times x_{\text{ИМ}} + 0,8194 \times x_{\text{ЧКВ}}$$

где P – вероятность наступления неблагоприятного кардиоваскулярного события в течение госпитального периода ИМ,

$x_{\text{ЛР}}$ – ЛР (0 – отсутствие, 1 – наличие),

$x_{\text{ИМ}}$ – ИМ в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие),

$x_{\text{ЧКВ}}$ – проведение ЧКВ (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Модель статистически значимая ($p < 0,01$). Коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка равен 0,646. Чувствительность полученной модели составила 88,9 %, специфичность – 83,3 %, точность – 84,2 %.

Для оценки качества полученной модели, кроме процента верных отнесений была построена ROC-кривая. Оценивалась площадь ROC-кривой (AUC), которая составила 0,8040 (рисунок 8). Полученные значения AUC свидетельствуют о высоком качестве данной прогностической модели.

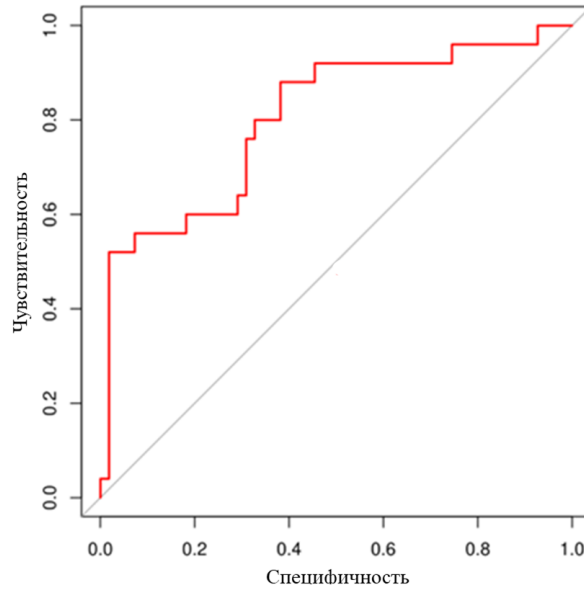


Рисунок 8 – ROC-кривая для прогнозирования неблагоприятного кардиоваскулярного события в госпитальном периоде инфаркта миокарда

При оценке отдаленных осложнений ИМ среди групп с наличием ЛР и отсутствием ЛР статистически значимых различий не выявлено (таблица 16).

Таблица 16 – Отдаленные осложнения инфаркта миокарда, n (%)

Конечные точки	Пациенты с ЛР (n=73)	Пациенты без ЛР (n=41)	p
Декомпенсация СН	2 (2,74)	2 (4,87)	0,51
Прогрессирование стенокардии	8 (10,95)	6 (14,63)	0,48
ИМ через год	0	0	0,99
Смерть через год	4 (5,48)	0	0,14
Неблагоприятные события через год	12 (16,43)	6 (14,63)	0,91

Таким образом, лептинорезистентность имеет тесную связь с развитием кардиоваскулярных осложнений в госпитальном, но не в отдаленном периоде инфаркта миокарда.

3.6 Оценка лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца

Целью данного раздела явилась оценка наличия ЛР в локальных жировых депо сердца и ее вклада в формирование системной ЛР. Наличие ЛР в жировых депо фиксировали на основании снижения экспрессии *LEPR* и секреции рецептора лептина, а также значений ИСЛ.

При изучении экспрессии гена *LEP* в адипоцитах жировых депо различной локализации было установлено, что максимальные уровни мРНК *LEP* у пациентов с хронической формой ИБС наблюдались в ЭЖТ, у пациентов с ППС – в ПЖТ (рисунок 9).

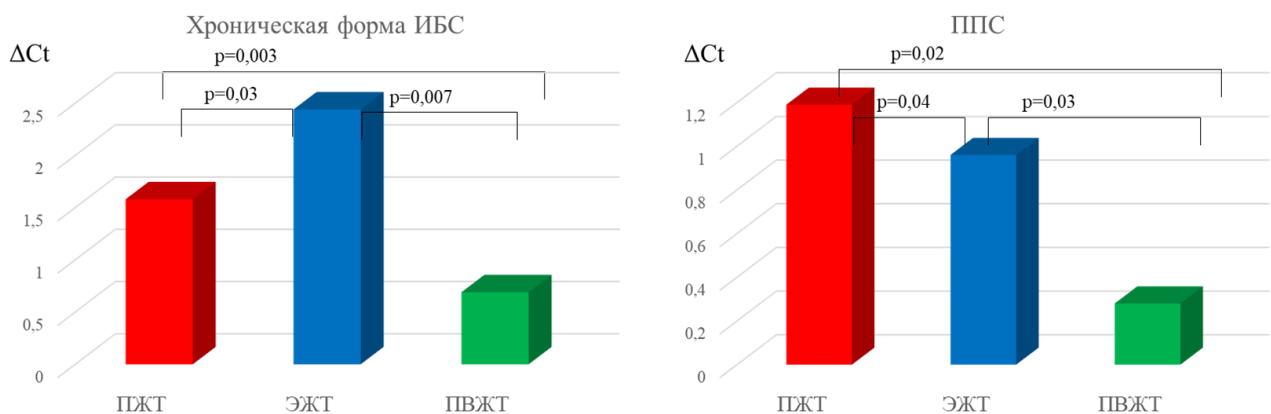


Рисунок 9 – Экспрессия *LEP* в локальных жировых депо сердца у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца

В группе пациентов с ИБС уровень мРНК *LEP* в ЭЖТ превышал показатели ПЖТ в 1,7 раза, в ПВЖТ – в 2,3 раза. В группе с ППС экспрессия гена *LEP* в ПЖТ была выше относительно ЭЖТ и ПВЖТ в 1,7 раз и в 3,5 раза соответственно. При сравнении уровня мРНК в локальных жировых депо сердца между пациентами с ИБС и ППС было установлено, что экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ в группе ИБС превышала аналогичный показатель в группе ППС в 2,9 раза, в ПВЖТ – в 2,7 раза. Уровень мРНК *LEP* в адипоцитах ПЖТ не имел

статистически значимых различий между пациентами с коронарогенной и некоронарогенной патологией (таблица 17).

Таблица 17 – Межгрупповое сравнение экспрессии гена *LEP* обследованных пациентов, Me (Q25; Q75)

Показатель	Пациенты с хронической формой ИБС	Пациенты с ППС	Межгрупповое сравнение
<i>LEP</i> ПЖТ, ΔCt	1,14 (0,55; 1,71)	1,15 (0,48; 1,88)	p=0,81
<i>LEP</i> ЭЖТ, ΔCt	1,98 (0,92; 3,86)	0,68 (0,46; 1,02)	p=0,02
<i>LEP</i> ПВЖТ, ΔCt	0,85 (0,36; 1,1)	0,33 (0,24; 0,98)	p=0,04

При оценке содержания лептина в супернатанте клеточных культур адипоцитов установлено, что концентрация лептина в ЭЖТ у пациентов с ИБС была максимальной по сравнению с адипоцитами ПЖТ и ПВЖТ в 1,1 раза и в 1,2 раза соответственно (рисунок 10).

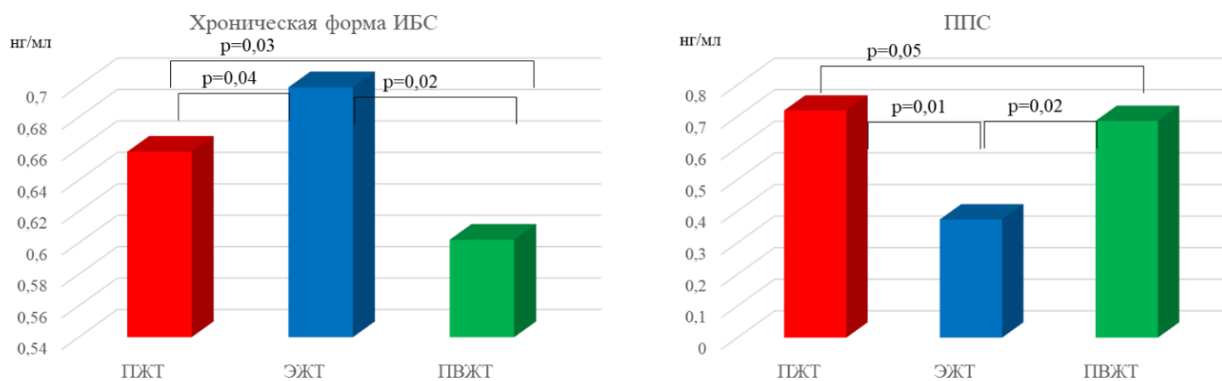


Рисунок 10 – Секреция лептина в локальных жировых депо сердца у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца

При этом у пациентов с ИБС содержание лептина в супернатанте клеточной культуры ЭЖТ превышало аналогичный показатель лиц с ППС в 1,9 раза (таблица 18).

Таблица 18 – Межгрупповое сравнение секреции лептина в локальных жировых депо сердца, Me (Q25; Q75)

Показатель	Пациенты с хронической ИБС	Пациенты с ППС	Межгрупповое сравнение
Лептин ПЖТ, нг/мл	6,6 (6,2; 8,6)	7,2 (6,7; 9,7)	p=0,32
Лептин ЭЖТ, нг/мл	7,1 (5,2; 8,4)	3,7 (1,1; 6,4)	p=0,01
Лептин ПВЖТ, нг/мл	6,1 (5,1; 7,5)	6,9 (6,2; 7,9)	p=0,68

В группе пациентов с пороками сердца максимальная концентрация лептина была характерной для ПЖТ. Так, содержание лептина в культуре подкожных адипоцитов, превышала аналогичный показатель ЭЖТ в 2,1 раза, ПВЖТ – в 1,1 раза. Статистически значимых различий концентрации лептина в супернатанте культуры адипоцитов ПЖТ между группами пациентов с ИБС и пороками сердца выявлено не было.

Адипоциты ПВЖТ пациентов с хронической формой ИБС, характеризовались наименьшим уровнем секреции лептина при сравнении с культурами адипоцитов другой локализации. Так, у пациентов с ИБС концентрация лептина в супернатанте ПВЖТ была ниже аналогичного показателя в ЭЖТ в 1,2 раза, ПЖТ – в 1,1 раза. В группе пациентов с ППС содержание лептина в супернатанте ПВЖТ было выше в 1,8 раза концентрации лептина в ЭЖТ.

При проведении корреляционного анализа выявлено наличие прямой достоверно значимой связи между концентрацией лептина в сыворотке крови и экспрессией гена *LEP* в ПЖТ ($r = 0,11$, $p = 0,03$), а также между содержанием лептина в сыворотке и секрецией лептина в ПЖТ ($r = 0,62$, $p = 0,02$) у пациентов со стенозом аортального клапана. Концентрация лептина в сыворотке крови находилась в прямой статистически значимой корреляционной зависимости от экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ ($r = 0,42$, $p = 0,02$), и секреции лептина в ЭЖТ ($r = 0,23$, $p = 0,01$) у пациентов с ИБС.

При изучении экспрессии изоформ гена *LEPR* в локальных жировых депо было установлено, что минимальные уровни мРНК *LEPR* у пациентов с ИБС наблюдались в ЭЖТ, у пациентов с ППС – в ПЖТ. Максимальные уровни экспрессии вне зависимости от нозологии выявлены в ПВЖТ (рисунок 11).

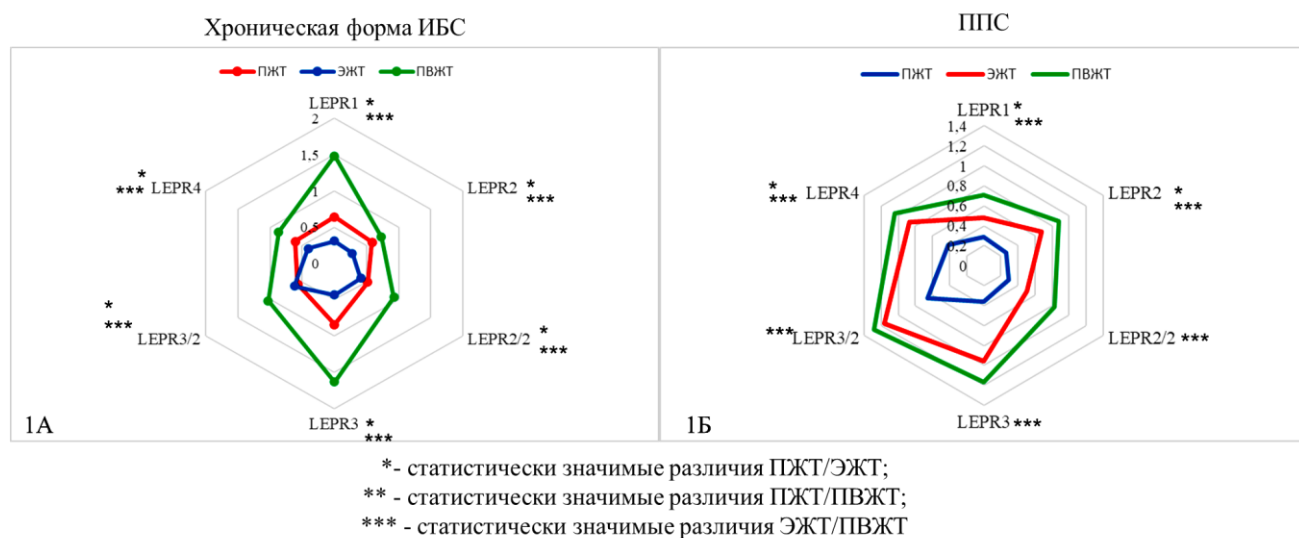


Рисунок 11 – Экспрессия изоформ *LEPR* в локальных жировых депо сердца у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца

При ИБС уровень мРНК *LEPR1* в ЭЖТ был ниже ПЖТ в 2,1 раза, *LEPR2* – в 2,1 раза, *LEPR2/2* – в 1,2 раза, *LEPR3* – в 2 раза, *LEPR3/2* – в 1,1 раза, *LEPR4* – в 1,5 раза соответственно. Экспрессия гена *LEPR1* в ЭЖТ была снижена относительно показателей ПВЖТ в 4,7 раза, *LEPR2* – в 2,6 раза, *LEPR2/2* – в 2,1 раза, *LEPR3* – в 3,8 раза, *LEPR3/2* – в 1,7 раза и *LEPR4* – в 2,1 раза соответственно (рисунок 11 - 1А).

Максимальный уровень мРНК *LEPR* всех шести изоформ был характерен для ПВЖТ у пациентов с ИБС. При сравнении экспрессии гена *LEPR* вышеперечисленных изоформ между ПЖТ и ПВЖТ статистически значимые различия отсутствовали.

Для пациентов с пороками минимальный уровень мРНК *LEPR* был характерен для ПЖТ (рисунок 11 - 1Б). Так, экспрессия гена *LEPR1* в ПЖТ была снижена относительно ЭЖТ в 1,7 раза, *LEPR2* – в 3 раза, *LEPR4* – в 2,1 раза. Статистически значимых различий в уровне мРНК других изоформ рецептора лептина между ПЖТ и ЭЖТ не выявлено. В группе с ППС экспрессия гена *LEPR1* в ПЖТ была ниже ПВЖТ в 2,5 раза. Уровень мРНК *LEPR2* в ПЖТ был снижен относительно ПВЖТ в 3,4 раза, *LEPR2/2* – в 2,8 раза, *LEPR3* – в 1,8 раза, *LEPR3/2* – в 1,9 раза, *LEPR4* – в 2,5 раза соответственно.

При сравнении уровня мРНК *LEPR* вышеперечисленных изоформ между пациентами с коронарогенной и некоронарогенной патологией было установлено, что экспрессия гена *LEPR1* в ЭЖТ в группе ИБС была ниже аналогичного показателя в группе ППС в 1,5 раза, *LEPR2* – в 2,8 раза, *LEPR2/2* – в 1,5 раза, *LEPR3* – в 2,2 раза, *LEPR3/2* – в 1,9 раза, *LEPR4* – в 2,1 раза (таблица 19).

У пациентов с ИБС экспрессия генов *LEPR1* и *LEPR2* в ПЖТ была выше аналогичного показателя пациентов с ППС в 2,2 раза и 2,3 раза соответственно. Статистически значимых различий в уровне мРНК других изоформ *LEPR* в ПЖТ между группами пациентов не выявлено.

Для пациентов с ИБС была характерна повышенная экспрессия гена *LEPR1* в ПВЖТ относительно лиц с аортальным стенозом в 2,1 раза. Статистически значимых различий между уронями мРНК других изоформ *LEPR* в ПВЖТ между пациентами с коронарогенной и некоронарогенной патологией не выявлено.

Таблица 19 – Межгрупповое сравнение экспрессии гена LEPR обследованных пациентов, ΔCt, Me (Q25; Q75)

Показатель	ПЖТ		ЭЖТ		ПВЖТ	
	ИБС	ППС	ИБС	ППС	ИБС	ППС
<i>LEPR1</i>	0,64 (0,39; 1,49)	0,29* (0,11; 0,69)	0,31 (0,18; 0,54)	0,48* (0,23; 1,1)	1,48 (0,91; 2,09)	0,71* (0,33; 1,42)
<i>LEPR2</i>	0,59 (0,35; 1,48)	0,26* (0,06; 0,53)	0,28 (0,16; 0,88)	0,78* (0,29; 1,24)	0,73 (0,53; 1,03)	0,98 (0,36; 3,44)
<i>LEPR2/2</i>	0,52 (0,43; 1,04)	0,29 (0,08; 1,01)	0,41 (0,13; 2,07)	0,61* (0,22; 3,07)	0,93 (0,71; 2,85)	0,83 (0,29; 1,66)
<i>LEPR3</i>	0,84 (0,32; 1,41)	0,66 (0,18; 1,14)	0,43 (0,21; 1,79)	0,96* (0,51; 5,0)	1,63 (1,29; 2,51)	1,17 (0,93; 3,62)
<i>LEPR3/2</i>	0,57 (0,45; 1,37)	0,56 (0,19; 1,31)	0,52 (0,35; 0,91)	1,16* (0,43; 6,89)	1,03 (0,73; 1,75)	1,28 (0,51; 5,04)
<i>LEPR4</i>	0,61 (0,42; 1,09)	0,41 (0,18; 0,84)	0,41 (0,27; 1,07)	0,87* (0,41; 2,05)	0,96 (0,63; 1,75)	1,04 (0,51; 2,14)

Примечание: * – $p \leq 0,05$

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют, что в супернатанте ПВЖТ концентрация растворимого рецептора к лептину была самой высокой в обеих исследуемых группах. Содержание растворимого рецептора к лептину в культуре адипоцитов ПВЖТ превышало в 1,5 и 1,8 раза уровень в культуре адипоцитов ПЖТ и ЭЖТ, соответственно, среди пациентов с поражением коронарных артерий и в 1,4 и 1,3 раза – в группе пороков сердца (рисунок 12).

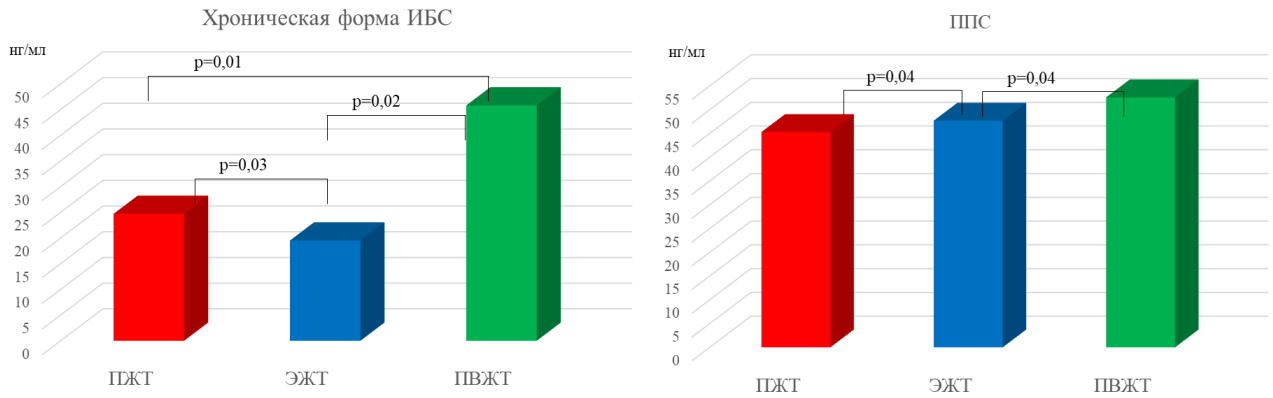


Рисунок 12 – Секретция рецептора лептина в локальных жировых депо сердца у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца

При этом у пациентов с ИБС содержание рецептора лептина в супернатанте клеточной культуры ПВЖТ не имело статистически значимых различий при сравнении с пациентами с пороками сердца (таблица 20).

Таблица 20. Межгрупповое сравнение содержания растворимого рецептора лептина в локальных жировых депо сердца, нг/мл, Me (Q25; Q75)

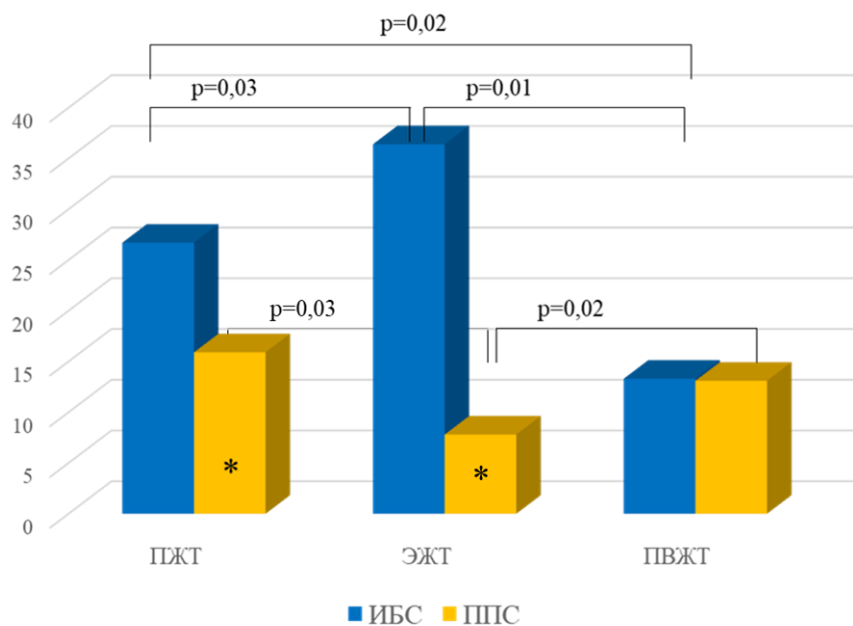
Показатель	Пациенты с хронической формой ИБС	Пациенты с ППС	Межгрупповое сравнение
Рецептор ПЖТ	24,7 (12,6; 41,1)	45,3 (28,3; 67,3)	p=0,01
Рецептор ЭЖТ	19,5 (13,5; 29,1)	47,7 (22,9; 70,3)	p=0,01
Рецептор ПВЖТ	45,8 (14,3; 70,6)	52,6 (30,9; 84,03)	p=0,45

В секретоме адипоцитов ЭЖТ была выявлена наименьшая концентрация рецептора лептина в группе пациентов с ИБС относительно других жировых депо. Так, у пациентов с коронарогенной патологией содержание рецептора в ЭЖТ было ниже ПЖТ в 1,3 раза. Кроме того, у пациентов с хронической формой ИБС концентрация рецептора лептина в супернатанте клеточной культуры адипоцитов

ЭЖТ была ниже аналогичного показателя у пациентов с пороками сердца в 2,4 раза.

Для пациентов с пороками минимальная концентрация лептина установлена в адипоцитах ПЖТ. Содержание рецептора лептина в супернатанте адипоцитов ПЖТ снижено относительно ЭЖТ в 1,1 раза. Статистически значимых различий в концентрации лептина в подкожных адипоцитах между исследуемыми группами не выявлено.

При расчете ИСЛ было установлено, что у пациентов с хронической формой ИБС ИСЛ в ЭЖТ был максимальным относительно ПЖТ и ПВЖТ. Для пациентов с коронарогенной патологией ИСЛ в ЭЖТ был выше ПЖТ в 1,4 раза, ПВЖТ – в 2,7 раза и превышал аналогичный показатель лиц с пороками в 3,7 раза (рисунок 13).



* – $p < 0,05$ между ИБС и ППС

Рисунок 13 – Индекс свободного лептина адипоцитов различной локализации у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца

ИСЛ в ПЖТ у пациентов с ИБС был выше в 1,7 раза относительно пациентов с ППС. Для адипоцитов ПВЖТ был характерен самый низкий ИСЛ по сравнению с ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с хронической формой ИБС. Кроме того,

ИСЛ для ПВЖТ не имел статистически значимых различий между пациентами с хронической формой ИБС и пороками сердца.

Таким образом, на основании комплексной оценки продукции лептина и его рецептора, значений ИСЛ можно сделать заключение, что ЭЖТ пациентов с ИБС характеризуется высоким уровнем ЛР, ПЖТ– умеренным, в отличие от пациентов со стенозом АК. В ПВЖТ ЛР не обнаружена.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Частота встречаемости лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и стенозом аортального клапана

На сегодняшний день, проблеме высокой частоты распространенности ССЗ уделяется особое внимание. ЛР может вносить непосредственный вклад в развитие и прогрессирование ИБС и приобретенных пороков сердца. Однако, в научных работах критично мало данных, направленных на изучение частоты встречаемости ЛР при ССЗ. Одной из основных причин является отсутствие единого метода, позволяющего диагностировать наличие резистентности к лептину. Кроме того, правил, регламентирующих, выбор метода также не установлено. Наиболее популярный метод оценки резистентности к лептину — это наличие повышенного уровня лептина в сыворотке крови. Многие авторы считают, что гиперлептинемия является свидетельством нечувствительности к лептину и служит косвенным признаком ЛР [100]. Предполагается, что высокий уровень лептина обусловлен нарушением связи между лептином и его рецепторами, вследствие чего и развивается ЛР. Однако повышенный уровень лептина может лишь характеризовать концентрацию гормона, продукция которого увеличивается, не отражая изменения, которые привели к гиперлептинемии [126]. Реже встречается оценка наличия резистентности к лептину по значениям ИСЛ. Этот метод позволяет оценить взаимоотношение лептина к рецептору и отражает функциональную активность лептина [102]. Однако отсутствие референтных значения данного показателя затрудняет его использование в клинической практике.

Для реализации первой задачи диссертационного исследования – оценки частоты выявления ЛР у больных с острой и хронической формой ИБС был применен комплексный подход. Резистентность к лептину у пациентов с

коронарогенной и некоронарогенной патологией регистрировали в случае повышения лептина $>6,45$ нг/мл в сыворотке крови и ИСЛ >25 . До уравнивания пациентов по ИМТ встречаемость ЛР составила 64 % у пациентов с ИМ, 56,2 % - у пациентов с хронической ИБС, 25 % - у пациентов с ППС, после уравнивания по ИМТ 63 %, 57,3 % и 25 % соответственно.

Высокое выявление ЛР до корректировки по ИМТ у больных с коронарогенной патологией можно было бы объяснить включением в исследование более 70 % пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Поскольку уровни циркулирующего лептина в сыворотке крови пропорциональны массе жировой ткани [48], гиперлептинемия наблюдаемая у пациентов с ИМ и стабильной ИБС могла быть следствием ожирения. Однако помимо повышенного уровня лептина у пациентов с коронарогенной патологией было низкое содержание рецептора лептина в сыворотке крови. По данным литературы длительная гиперлептинемия приводит к снижению продукции и активности рецептора лептина (LEPR). При наличии постоянно высокой концентрации лептина стимулируются механизм обратной связи [28]. Активируется ингибитор передачи внутриклеточного сигнала (SOCS3) [88, 140] и повышается экспрессия протеинтирозинфосфатазы (PTP1B) [59], что приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигналов лептина при образовании комплекса лептин/рецептор лептина. Хроническое повышение уровня лептина приводит также к снижению экспрессии коротких изоформ рецептора лептина, необходимых для транспортировки лептина к функционально активной изоформе рецептора.

Пациенты с некоронарогенной патологией характеризовались низкой распространённостью ЛР несмотря на то, что 50 % имели избыточную массу тела или ожирение [4, 7]. Ряд исследований демонстрируют, что при тяжелом дегенеративном АС с сохраненной фракцией выброса не меняется уровень лептина в сыворотке крови относительно здоровых добровольцев [138]. Полученные результаты подтверждают это предположение. Но существуют и другие данные. Так, например, в исследовании R. Kolasa-Trela с соавт. (2011)

показали, что у пациентов с аортальным стенозом без сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов концентрация лептина в сыворотке крови ниже, чем в контрольной группе [18]. Напротив, Y. Liu с соавт. (2019) установили повышенный уровень лептина в сыворотке у пациентов с кальцинозом аортального клапана [25]. Противоречивые результаты вероятно обусловлены, различиями исследуемых групп по возрасту, полу и тяжести поражения АК.

В настоящее время представлена достаточно обширная доказательная база, подтверждающая, что дегенеративный АС представляет собой активный процесс. Установлено, что в кальцифицированных аортальных клапанах человека лептин обильно экспрессируется и способствует остеобластной дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и кальцификации клапанных интерстициальных клеток [89]. Хроническая стимуляция лептином клапанных интерстициальных клеток человека повышает активность щелочной фосфатазы (ALP) и экспрессию ALP, костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) и связанный с ран транскрипционный фактор 2 (RUNX2), а также снижает экспрессию остеопонтина [80]. Вероятно, большая часть лептина экспрессируемая и синтезируемая в клапанах, не поступает в системный кровоток за счет связывания с рецептором лептина. По результатам диссертационного исследования у пациентов с некоронарогенной патологией концентрация рецептора лептина соответствовала значениям здоровых добровольцев.

Уравновешивание по ИМТ пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией не повлияло на частоту встречаемости ЛР. Индекс массы тела - росто-весовой показатель, отражающий содержание общего жира в организме. Однако с помощью ИМТ невозможно оценить соотношение подкожной и висцеральной жировой ткани, а также локальные изменения в адипоцитах. Возможно, высокая частоты выявления ЛР среди пациентов с ИМ и хронической ИБС, обусловлена снижением продукции рецептора лептина в висцеральной жировой ткани, в частности в локальных жировых депо сердца.

Таким образом, в результате диссертационной работы было установлено, что высокая встречаемость ЛР у пациентов в остром периоде ИМ и у пациентов с хронической ИБС была достоверно выше, чем у пациентов со стенозом АК и не зависела от значений ИМТ.

4.2 Патохимическая основа предиктивного потенциала лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда

В настоящем исследовании была проанализирована взаимосвязь ЛР с метаболическим, провоспалительным и адипокиновым профилями у пациентов с ИМ. При изучении параметров углеводного обмена была выявлена гипергликемия в 1-е сутки заболевания у пациентов обеих групп. Патогенетические механизмы, лежащие в основе гипергликемии в острой фазе инфаркта миокарда, до конца не выяснены. Уровни глюкозы в крови могут быть кратковременно повышены либо как стрессовая реакция на острый процесс, либо в результате воспалительной и адренергической адаптации к ишемическому повреждению, приводящей к выбросу катехоламинов, стероидов, и индукции гликогенолиза [61]. Однако у пациентов с ЛР наблюдался статистически значимо более высокий уровень глюкозы в 1-е сутки ИМ по сравнению с пациентами без ЛР. Одним из объяснений данного явления при ЛР, возможно, является неспособность лептина оказывать физиологический гипогликемический эффект. Лептин снижает уровень глюкозы в крови как через ЦНС, связываясь со своим рецептором на ГАМК-ергических нейронах, в частности нейронах проопиомеланокортина (POMC) и нейронах агути-родственного белка (AgRP) в гипоталамусе, так и за счет прямого воздействия на периферические ткани - поджелудочную железу, мышцы и печень [149]. В результате подавляется синтез глюкагона, увеличивается поглощение глюкозы и ингибируется выработка глюкозы печенью. Однако при ЛР существует дефект передачи внутриклеточных сигналов на уровне рецептора к лептину либо

на фоне снижения транспорта лептина через ГЭБ [99]. В результате чувствительность тканей к лептину снижается, несмотря на его обильное количество, приводя к повышенному содержанию глюкозы в плазме крови.

По данным научной литературы, лептин принимает участие в регуляции чувствительности к инсулину. Тогда как наличие ЛР может служить одним из пусковых механизмов развития ИР. Умеренную и выраженную степень ИР по индексу QUIСКИ имело более 60 % с наличием ЛР и около 30 % без ЛР. По-видимому, высокая распространенность ИР в группе с ЛР связаны со статистически значимо более высоким содержанием инсулина, наблюдаемым у данных пациентов [7]. В физиологических условиях лептин ингибирует биосинтез и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. При нарушении чувствительности к лептину его физиологическое действие исчезает, приводя к повышенному синтезу инсулина, не смотря на гиперлептинемия. Кроме того, экспериментально показано, что инсулин стимулирует выработку и секрецию лептина жировыми клетками, поддерживая тем самым высокий уровень лептина [92], формируя «порочный круг». Высказанное предположение подтверждают результаты корреляционного анализа - ИСЛ имел положительную связь с концентраций инсулина и обратную связь со значениями индекса QUIСКИ на 12-е сутки ИМ.

По результатам данной работы повышенный уровень СЖК наблюдался в 1-е сутки заболевания в обеих группах. При ИМ повышается активность симпатической нервной системы, за счет наличия болевого синдрома, падения сердечного выброса и артериального давления. В результате наблюдается как локальный выброс норадреналина из симпатических нервных окончаний сердца, так и повышение его системного уровня. Норадреналин стимулирует процессы липолиза в жировой ткани и приводит к избыточному поступлению СЖК в системный кровоток.

Однако ЛР ассоциировалась с более выраженным увеличением содержания СЖК в крови. На ранних стадиях формирования ИР количество СЖК увеличивается из-за утраты подавляющего действия инсулина на липолиз в

адипоцитах. Частота встречаемости ИР в группе пациентов с ЛР в 2,1 раза выше, чем в группе пациентов без ЛР, что, по-видимому, и объясняет статистически значимое увеличение концентрации СЖК у данной группы пациентов. Ассоциацию ИР и СЖК подтверждают данные корреляционного анализа. Обнаружена обратная взаимосвязь между индексом QUICKI и содержанием СЖК в 1-е сутки ИМ ($r = -0,424$, $p = 0,02$). На 12-е сутки ИМ содержание СЖК снижалось в обеих исследуемых группах что, вероятно, обусловлено повышенной утилизацией СЖК миокардом, необходимых для синтеза АТФ, основного энергетического ресурса для кардиомиоцитов.

Пациенты обеих групп характеризовались усилением провоспалительной и протромбогенной активности на протяжении всего периода наблюдения. Острая ишемия миокарда вызывает клеточное повреждение и гибель различных компонентов миокарда – кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов и интерстиция. Это, в свою очередь, инициирует острый провоспалительный ответ и приводит к высвобождению различных провоспалительных медиаторов, которые индуцируют рекрутирование воспалительных клеток в зону ИМ и усиливают провоспалительную реакцию после ИМ [13]. Высокое содержание ИАП-1 в госпитальном периоде может поддерживаться за счет ФНО-альфа, который является одним из самых сильных активаторов синтеза ИАП-1 [139]. Однако пациенты с ЛР характеризовались статистически значимым увеличением концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИАП-1 в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ЛР. Одним из возможных объяснений данного явления может быть высокая концентрация лептина, наблюдаемая при ЛР. Гиперлептинемия стимулирует пролиферацию и функционально активирует циркулирующие моноциты, а также дендритные клетки. В результате индуцируется повышенная продукция ИЛ-6 и ФНО- α . Высокие концентрации лептина также активируют В-лимфоциты через сигнальные пути JAK2/STAT3, вызывая секрецию ИЛ-6 и ФНО- α . Связывание лептина с рецептором лептина в В-лимфоцитах приводит к образованию рецепторного комплекса, позволяющего активировать JAK2 путем фосфорилирования. Активированная JAK2 фосфорилирует несколько остатков

тирозина и обеспечивает стыковочный сайт для STAT3. STAT3 транслоцируется в ядро и модулирует транскрипцию генов, включая гены провоспалительных цитокинов [74]. Кроме того, высокий уровень лептина, вероятно усиливает экспрессию ИАП-1 в эндотелиальных клетках сосудов посредством активации ERK1/2 в результате приводя к его повышенной секреции [104].

Снижение кардиопротективного адипокина – адипонектина было характерно для пациентов с наличием ЛР. На сегодняшний день существуют данные, показывающие снижение содержания адипонектина при ожирении. У пациентов с ЛР статистически значимо чаще наблюдалось ожирение, что может объяснить уменьшение секреции адипонектина. Кроме того, в научной литературе показана обратная связь между уровнем инсулина и адипонектина, что соответствует результатам диссертационного исследования.

Таким образом, если суммировать результаты данного раздела, следует отметить, что нарушение тканевой чувствительности к инсулину, усиление провоспалительных и протромбогенных факторов, снижение кардиопротективного адипокина наиболее выражены у пациентов с наличием ЛР. Выявленные изменения, вероятно, обуславливают наличие коморбидного фона у данной категории пациентов, а также более тяжелое течение госпитального периода ИМ. При наличии ЛР у пациентов наблюдаются высокая частота встречаемости факторов риска ССЗ, крупноочаговое поражение миокарда, снижение сократительной способности ЛЖ и тяжелое многососудистое поражение коронарного русла.

4.3 Оценка предиктивного потенциала лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда

В настоящее время вклад ЛР в кардиоваскулярный прогноз является спорным вопросом. Ряд исследований демонстрируют, что гиперлептинемия,

один из маркеров лептинорезистентности, позволяет прогнозировать острые сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [24, 63, 125]. Но существуют и другие данные, в которых ЛР не связана с частотой сердечно-сосудистых осложнений ни в краткосрочной, ни в долгосрочной перспективе [78, 86]. Противоречивые результаты можно объяснить, различиями исследуемых групп по возрасту, полу, тяжести ИБС, продолжительности наблюдения.

В ходе диссертационного исследования было выявлено, что неблагоприятным кардиоваскулярным событиям в госпитальном периоде ИМ наиболее часто подвержены пациенты с наличием ЛР по сравнению с пациентами без ЛР. Кроме того, ЛР увеличивает шансы развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в госпитальном периоде ИМ в 5,39 раза.

Для пациентов с ЛР в раннем госпитальном периоде ИМ было характерно развитие РПИС и рецидива ИМ. Данные осложнения в группе пациентов без ЛР не встречались. Одной из причин развития РПИС и рецидива ИМ является стенозирующее поражение других ветвей КА. Вероятно, объяснением развития РПИС и рецидива ИМ у пациентов с ЛР может быть, как непосредственно повышенный уровень лептина на протяжении всего госпитального периода, так и выявленные изменения в метаболизме, сопровождающие ЛР. Лептин обладает прямым действием на агрегацию тромбоцитов, поскольку рецептор лептина присутствует и на тромбоцитах. Таким образом, при ЛР, характеризующейся повышенным уровнем лептина, увеличивается АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов [139]. Кроме того, по данным диссертационного исследования при ЛР увеличивается содержание протромботического и антифибринолитического белка - ИАП-1. ИАП-1 обладает антипротеазной активностью и является основным физиологическим ингибитором тканевого и урокиназного типа активаторов плазминогена. Повышенные уровни ИАП-1 приводят к ингибированию внутрисосудистого фибринолиза, что может потенцировать атеротромбоз. ЛР также сопровождается выраженным увеличением провоспалительных цитокинов, обладающих проатерогенными эффектами [7].

Проатерогенное действие ФНО- α на эндотелий обусловлено его ролью в продукции активных форм кислорода, снижении биодоступности NO и повышении проницаемости эндотелия для компонентов и клеток циркулирующей крови. В результате вышеперечисленные эффекты, наблюдаемые при ЛР, могут провоцировать развитие артериального тромбоза и как следствие РПИС и рецидива ИМ.

Нарушения ритма и проводимости было характерно для пациентов с наличием ЛР. Для пациентов с ИМПСТ наиболее частым осложнением нарушения ритма является фибрилляция предсердий (ФП). В настоящее время существуют исследования, доказывающие роль ЛР в развитии ФП. М. Anaszewicz и соавт. провели сравнительное исследование 80 пациентов с ФП и 169 пациентов без ФП, и подтвердили, что пациенты с ФП имеют более высокие уровни лептина. Кроме того, увеличение концентрации лептина в крови на 1 пг/мл повышал риск ФП в среднем на 2 %. [76]. Наблюдаемые изменения реактивности организма при ЛР, вероятно, приводят к более выраженной ишемии и некрозу миокарда, способствуя тем самым морфологическим и электрофизиологическим изменениям необходимым для развития ФП.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была построена математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития комбинированной конечной точки в госпитальном периоде у пациентов с ИМ. В разработанной прогностической модели, одним из предикторов возникновения неблагоприятного кардиоваскулярного события была ЛР. Факт создания модели, включающей в себя ЛР, лишь подтверждает значимость данного феномена в патогенезе острой ИБС, а также ее роль в госпитальном прогнозе.

Связь между ЛР и ИМ была показана неоднократно, однако исследований, касающихся прогностической значимости маркеров ЛР в долгосрочной перспективе у пациентов с ИМ немногочисленно [85]. Кроме того, в этих исследованиях есть ограничения, поскольку оценивался лишь уровень лептина, как маркер ЛР. В исследовании LIPID лептин плазмы был значимым и независимым предиктором рецидива сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин

с ранее перенесенным острым коронарным синдромом [85]. V. P. Puugunen с соавт. также показали, что высокие уровни лептина были связаны со значительно повышенным риском застойной сердечной недостаточности или сердечной смерти (в 3-4 раза) [97]. В недавнем проспективном исследовании было установлено, что гиперлептинемия связана с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении после перенесенного ЧКВ [83].

Однако другие исследования не смогли подтвердить эту связь или даже продемонстрировали обратную зависимость, что согласуется с результатами диссертационной работы. По результатам проведенного исследования было установлено, что наличие ЛР в госпитальном периоде не имеет связи с риском развития отдаленных кардиоваскулярных осложнений ИМ.

Вероятно, в долгосрочной перспективе ИР, наблюдаемая у пациентов с ЛР, будет являться прогностическим маркером в отношении сердечно-сосудистых осложнений ИМ [7]. Роль ИР в отдаленный прогноз (через 1 год), после перенесенного ИМ показана в работах отечественных и зарубежных авторов. Резистентностью к инсулину, приводит к нарушению метаболизма глюкозы в миокарде, увеличению потребления кислорода и, как следствие, к более тяжелому ишемическому состоянию. Кроме того, дальнейшая доставка глюкозы к ишемизированным кардиомиоцитам будет снижена, приводя к еще большему уменьшению их функциональной активности.

Таким образом, данные диссертационного исследования показывают, что ЛР у пациентов с ИМ имеет важное предикторное значение в отношении неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза в госпитальном периоде ИМ. Однако связь ЛР и отдаленного исхода ИМ, через 1 год, после перенесенного заболевания, не обнаружена. Определение ЛР у пациентов с ИМ может играть важную роль для выявления группы повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде.

4.4 Механизмы развития лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца

Для выяснения механизмов развития лептинорезистентности у пациентов с ИБС была изучена экспрессия *LEP* и изоформ *LEPR*, а также секреция лептина и его растворимого рецептора в жировой ткани. Одним из известных на сегодняшний день механизмов развития ЛР является снижение экспрессии *LEPR* и секреции рецептора лептина [10]. Однако данных, касающихся изучения экспрессии транспортных и сигнальной изоформ *LEPR* при ССЗ немногочисленно, поскольку большая часть результатов получена при использовании животных и клеточных моделей (линии клеток от здоровых доноров). У человека идентифицированы шесть вариантов изоформ *LEPR*, которые были изучены в ходе диссертационного исследования у пациентов с ИБС и стенозом АК.

В результате были установлены как тканеспецифические особенности экспрессии изоформ *LEPR*, так и различия в зависимости от нозологии. ЭЖТ демонстрирует минимальные уровни мРНК изоформ *LEPR* относительно жировой ткани другой локализации в группе пациентов с ИБС. Кроме того, экспрессия шести изоформ *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС была ниже аналогичных показателей пациентов с ППС. У лиц со стенозом АК наименьшие уровни мРНК *LEPR* выявлены в ПЖТ, однако лишь изоформы *LEPR1* и *LEPR2* были ниже, чем у пациентов с ИБС. Экспрессия шести изоформ *LEPR* в периваскулярной жировой ткани была максимальной в обеих группах.

Изоформы *LEPR* обнаружены в большинстве тканей, в том числе в жировой [6, 154]. Поскольку адипоциты экспрессируют рецепторы лептина, лептин может оказывать прямое влияние на развитие и функцию ЖТ. В исследовании S. R. Bornstein с соавт. было продемонстрировано, что инкубация адипоцитов *in vitro* в присутствии физиологических концентраций лептина способствовала активации пути JAK2/STAT3 [67]. Путь JAK2/STAT3 участвует в дифференцировке адипоцитов, регулируя транскрипцию ССАТ-энхансер-связывающих протеинов

β (C/EBP β) [133]. Уменьшение длинной изоформы *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС и в ПЖТ у пациентов с ППС может приводить к нарушению ранних стадий адипогенеза. Снижение дифференцировки жировых клеток-предшественников, приводит к избыточному накоплению триацилглицеролов в зрелых адипоцитах, что вероятно способствует клеточной гипертрофии. Увеличенные жировые клетки выделяют избыток свободных жирных кислот (СЖК), АФК и провоспалительных цитокинов. Чрезмерный приток СЖК из эпикардальных адипоцитов проникает в адвентицию и способствует накоплению липидов в атеросклеротических бляшках КА [65]. Воспаление ЭЖТ может вызывать дисфункцию в прилежащих тканях, приводя к нарушению микроциркуляции миокарда, к повышенной жесткости сосудов и дилатации левого предсердия [109]. Снижение способности адипоцитов к дифференцировке наряду с гипертрофией в ПЖТ у пациентов с ППС может вызвать воспаление и окислительный стресс в данном жировом депо. Однако из-за особенностей расположения, не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, провоспалительная активность и производство АФК в ПЖТ ниже, чем в ЭЖТ [128].

Гипертрофии адипоцитов у пациентов с ИБС может быть также обусловлена снижением выработки оксида азота (NO). При связывании лептина с рецептором в ЖТ повышается активность синтазы оксида азота посредством сложного механизма, включающего РКА (протеинкиназу A) и p42/44 MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу), стимулирующую продукцию NO. NO ингибирует синтез глицерина, уменьшает вероятность повторной этерификации жирных кислот, снижает накопление липидов в адипоцитах [58]. Замедленная экспрессия *LEPR1* в ЭЖТ у пациентов с ИБС, приводит к уменьшению продукции NO, индуцируя гипертрофию адипоцитов. Поскольку высвобождение лептина зависит от размера адипоцитов, уровень лептина в ЭЖТ повышается и может диффундировать непосредственно в стенки миокарда. Хроническое воздействие лептина способствует гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов, потенцируя дисфункцию миокарда.

Нарушение дифференцировки и гипертрофия адипоцитов обнаруженные при снижении *LEPR1* вызывает дефект доставки транспортера глюкозы типа 4 (GLUT4) к плазматической мембране, и вероятно, является одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР) в ЖТ [105]. Второй причиной формирования ИР может являться гиперпродукция фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Так в исследовании J. N. Huan с соавт. было установлено, что дефицит длинной изоформы *LEPR* в ЖТ мышей ТКО-OBR сопровождается увеличением ФНО- α [15]. ФНО- α индуцирует резистентность к инсулину за счет прямого негативного вмешательства в сигнальный путь инсулина, фосфорилирования IRS1, а также изменяя дифференцировку и метаболизм адипоцитов. В результате подавляется несколько важных метаболических эффектов инсулина, таких как стимуляция транспорта глюкозы в клетку, липогенеза, а также ингибирование изопротеренол-индуцированного липолиза. Увеличивается накопление энергии в ЖТ, которое приводит к повышенному выходу СЖК в кровоток, способствуя ускорению атеросклеротического процесса [110].

Основная функция коротких изоформ *LEPR* связана с интернализацией и деградацией лептина [108]. Снижение экспрессии пяти коротких изоформ *LEPR* в ЭЖТ у пациентов с ИБС приводит к снижению деградации лептина в данном жировом депо и увеличению его содержания.

Кроме того, адипоциты ЭЖТ пациентов с ИБС характеризовались минимальной концентрацией растворимого рецептора лептина. Растворимый рецептор лептина отражает снижение экспрессии мРНК *LEPR*. Основная функция растворимого рецептора лептина связывание лептина и как следствие модуляция его биодоступности. Уменьшение его содержания в эпикардальных адипоцитах, также сопровождается повышенным уровнем лептина в ЖТ, что отражено в диссертационной работе.

Так у пациентов с ИБС максимальная экспрессия мРНК *LEP* и секреция лептина наблюдались в ЭЖТ при сравнении с адипоцитами ПЖТ и ПВЖТ. Продукция лептина в ЭЖТ пациентов с ИБС статистически значимо превышала аналогичный показатель лиц с ППС. Полученные данные согласуются с

результатами научной литературы. Е. А. Поляковой с соавт. в 2019 было установлено, что у мужчин с наличием ИБС уровень мРНК *LEP* выше в ЭЖТ по сравнению с ПЖТ [14]. Т. Zhang с соавт. продемонстрировали, повышенную экспрессию гена *LEP* у пациентов с ИБС, по сравнению с пациентами с ППС и пациентами с ДМПП [87]. Однако в научной литературе представлены и противоположные данные. А. R. Baker с соавт. наблюдали более низкий уровень экспрессии мРНК *LEP* в ЭЖТ по сравнению с ПЖТ у пациентов с ИБС [60]. Объяснением наблюдаемых противоречий, может быть, использование разных методологических подходов. А. R. Baker сравнивал ЭЖТ, полученную от пациентов с ИБС, перенесших АКШ, с ПЖТ полученной от пациентов без ИБС [60]. В то время, как в настоящем исследовании образцы ЭЖТ, ПЖТ и ПВЖТ забраны у одного и того же пациента во время хирургического вмешательства.

У пациентов со стенозом аортального клапана наибольшая продукция лептина выявлена в ПЖТ. В недавних исследованиях при изучении продукции лептина у пациентов без поражения коронарного русла было установлено, что экспрессия гена *LEP* выше в ПЖТ по сравнению с висцеральной ЖТ [33]. Висцеральная ЖТ составляет лишь одну десятую часть от общего количества жира в организме, в то время как объем ПЖТ 82-97 %. Поскольку основным источником лептина является ЖТ, ПЖТ вероятно, выполняет одну из главных ролей в продукции лептина.

Наименьший уровень мРНК *LEP* и снижение содержания лептина были зарегистрированы в ПВЖТ как у пациентов с ИБС, так и у пациентов с ППС. Данный результат, вероятно обусловлен тем, что ПВЖТ, окружающая коронарные артерии, представлена адипоцитами небольшого размера со сниженным уровнем дифференцировки и как следствие более низкой экспрессией *LEP*, чем в ПЖТ и ЭЖТ [163]. Низкое содержание лептина в периваскулярных адипоцитах соответствует экспрессии в данном жировом депо.

Таким образом, при изучении маркеров ЛР в ЛЖД сердца, максимальная степень ЛР была установлена для эпикардальной жировой ткани у пациентов с ИБС в отличие от пациентов с ППС. Потенциальным механизмом, лежащим в

основе резистентности к лептину в данном жировом депо у пациентов с поражением коронарного русла, может быть снижение экспрессии длинной (сигнальной) и коротких (транспортных) изоформ *LEPR* и как следствие содержания растворимой формы рецептора лептина. Уменьшение продукции рецептора лептина приводит к ослаблению внутриклеточной передачи сигнала и компенсаторной гиперлептинемии. Гиперлептинемия может принимать участие в прогрессировании резистентности к лептину в ЭЖТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на постоянное развитие медицины и успехи в диагностике и лечении ИБС, смертность от данной нозологии продолжает оставаться на высоком уровне. В связи с этим потребность в фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на изучение вопросов патогенеза, диагностики и как следствие профилактики ИБС становится очевидной. На протяжении уже ни одного десятилетия остается открытым вопрос о возможном влиянии ЛР на развитие и прогрессирование ССЗ, в том числе ИМ и стабильной ИБС.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось оценить клиничко-патогенетическое и прогностическое значение лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Для реализации поставленной цели в исследование включены пациенты (n=330) с ИМ, стабильной ИБС, приобретенным пороком аортального клапана неинфекционной этиологии, госпитализированные в НИИ КПССЗ, в возрасте от 18 до 75 лет на момент поступления в отделение, без тяжелой коморбидной патологии, существенно влияющей на качество исследования и достоверность результатов.

В ходе выполнения диссертационного исследования было выявлено, что среди пациентов с острой и хронической формами ИБС наиболее часто встречается ЛР, в отличие от пациентов со стенозом АК. Среди пациентов с ИМ ЛР диагностировали в 63 % случаях, среди пациентов со стабильной ИБС – в 57 %, ППС – 25 %. Следует отметить, что число случаев ЛР не зависило от остроты течения ИБС у пациентов с коронарогенной патологией. Результатом настоящего исследования является утверждение о том, что среди пациентов как с острым ИМ, так и с хронической ИБС характерна высокая частота встречаемости ЛР.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что ЛР ассоциирована с частотой развития ранних и отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных событий при ИМ [24, 63, 125]. Однако другие научные работы опровергают

самостоятельную прогностическую значимость ЛР [78, 86]. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что наличие ЛР при ИМ имеет самостоятельное клиническое и прогностическое значение. ЛР имеет тесную связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также с особенностями клинического течения ИМ в госпитальном периоде заболевания. Частота встречаемости неблагоприятных событий в госпитальном периоде в целом у пациентов с ЛР была в 3,6 раза выше, чем у пациентов, без ЛР. По данным логистического регрессионного анализа ЛР обладала прогностической значимостью в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде ИМ. Разработанная в ходе диссертационного исследования математическая модель, подтверждает значимость ЛР в неблагоприятном течении госпитального периода ИМ.

Однако связь ЛР на отдаленный прогноз не была установлена. Резистентность к лептину сопровождается снижением чувствительности к инсулину и как следствие развитием ИР. Вероятно, в отдаленном периоде ИР, а не ЛР, будет выходить на первый план у пациентов с острой формой ИБС и являться прогностическим маркером в отношении неблагоприятных кардиоваскулярных событий через год после перенесенного ИМ. Вторым важным итогом исследования явилось утверждение о том, что выявление ЛР может быть полезно для прогнозирования госпитальных, но не отдаленных (в течение 1 года) осложнений ИМ.

Результаты математического моделирования позволили установить наиболее информативные лабораторные показатели, ассоциированные с ЛР в раннем госпитальном периоде ИМ. Возрастание концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α , а также снижение кардиопротективного адипокина – адипонектина, повышает шанс верификации ЛР у данной категории пациентов. Таким образом, показана значимая ассоциация адипокинового дисбаланса и активации провоспалительного статуса с ЛР в раннем госпитальном периоде ИМ.

В ходе диссертационного исследования также была изучена локальная лептинорезистентность у пациентов с ИБС и установлен один из возможных

механизмов ее формирования. При комплексной оценке резистентности к лептину в локальных жировых депо сердца максимальный уровень ЛР был установлен в ЭЖТ, умеренный уровень ЛР в ПЖТ. ПВЖТ характеризовалась нормальной чувствительностью к лептину. В инициации ЛР в ЭЖТ и ПЖТ вероятно лежит снижение экспрессии сигнальной и транспортных изоформ рецептора лептина и секреции рецептора лептина. Уменьшение продукции рецептора лептина приводит к нарушению связывания лептина и образования комплекса лептин/рецептор лептина. Кроме того, снижается интернализация и деградация лептина. В результате наблюдается комплекс патологических изменений, приводящих к усилению экспрессии и секреции лептина. Локальное повышение продукции лептина может вносить непосредственный вклад в развитие ЛР на системном уровне. В ходе диссертационного исследования была показана прямая статистически значимая корреляционная зависимость концентрации лептина в сыворотке крови от экспрессии гена *LEP* и секреции лептина в ЭЖТ у пациентов с ИБС.

Таким образом в работе показана тесная связь ЛР со звеньями патогенеза ИМ - нарушением углеводного и липидного гомеостаза, активацией воспалительной реакции, и вклад ЛР в особенности клинического течения и формирование ранних госпитальных осложнений ИМ. Кроме того, изучен потенциальный механизм формирования ЛР в локальных жировых депо сердца у пациентов с хронической ИБС и ее возможный вклад в интенсификацию ЛР на системном уровне.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с острой и хронической ишемической болезнью сердца характерна высокая частота встречаемости лептинорезистентности (63 % и 57 % соответственно), в отличие от пациентов со стенозом аортального клапана (25 %) вне зависимости от индекса массы тела, что указывает на возможные локальные изменения в регионарных жировых депо и их вклад в развитие лептинорезистентности.

2. Лептинорезистентность при инфаркте миокарда ассоциирована с высокой коморбидностью (отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, артериальная гипертензия, дислипидемия), преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда с поражением передней стенки левого желудочка и с его меньшей сократительной способностью, тяжелым поражением коронарного русла. Лептинорезистентность увеличивает риск развития ранних постинфарктных осложнений в 5,39 раза.

3. Лептинорезистентность у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде заболевания сопровождается нарушением тканевой чувствительности к инсулину, проявляющейся гипергликемией и высоким уровнем свободных жирных кислот, увеличением уровня провоспалительных факторов (фактора некроза опухоли -альфа и интерлейкина-6) и протромбогенной активности.

4. Наиболее информативными показателями с высокой специфичностью и чувствительностью, характеризующими наличие лептинорезистентности в остром периоде инфаркта миокарда являются уровни глюкозы, свободных жирных кислот и интерлейкина-6. При повышении содержания глюкозы вероятность верификации лептинорезистентности увеличивается в 2,21 раза, свободных жирных кислот – в 6,35 раза, и интерлейкина-6 – в 1,33 раза. Низкие значения (менее $0,331 \pm 0,010$) индекса QUCIKI увеличивают вероятность верификации резистентности к лептину на 63 %.

5. При ишемической болезни сердца в эпикардиальной жировой ткани установлен самый высокий уровень лептинорезистентности, в подкожной жировой ткани – умеренный, в периваскулярной жировой ткани лептинорезистентность отсутствовала. В основе снижения чувствительности лептина в эпикардиальной жировой ткани лежит уменьшение экспрессии сигнальной и транспортных форм рецептора лептина, усиление продукции лептина эпикардиальными адипоцитами, что вносит свой вклад в интенсификацию резистентности к лептину на системном уровне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вероятности развития госпитальных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST следует учитывать показатели, характеризующие наличие лептинорезистентности, уровень лептина в сыворотке крови и значения индекса свободного лептина. При значениях лептина более 6,5 нг/мл и индекса свободного лептина более 25 повышается вероятность развития ранних госпитальных осложнений.

2. Необходимо рассматривать повышение концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухоли – альфа, С-реактивного белка, снижение уровня адипонектина как факторов, увеличивающих вероятность выявления лептинорезистентности у пациентов в госпитальном периоде инфаркта миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АК – аортальный клапан
- АС – аортальный стеноз
- АФК – активные формы кислорода
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДИ – доверительный интервал
- ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИСЛ – индекс свободного лептина
- КА – коронарные артерии
- КР – коронарное русло
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛЖД – локальные жировые депо
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛР – лептинорезистентность
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОШ – отношение шансов
- ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань
- ПЖТ – подкожная жировая ткань
- ППС – приобретенный порок сердца
- СМЖ – спинномозговая жидкость

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФВ – фракция выброса

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ЦНС – центральная нервная система

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

ЭхоКГ – эхокардиография

АСАТ-1 – холестерин-ацилтрансфераза-1

JAK2 – янускиназа 2

LEP – ген, кодирующий лептин

LEPR – ген, кодирующий рецептор лептина

NO – оксид азота

PTP – протеин Тир-фосфатазы

SOCS3 – супрессор передачи сигналов цитокина 3

STAT3 – активатор транскрипции 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 3826.
2. Влияние метформина на транскриптом и адипокином адипоцитов локальных жировых депо пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, Е. В. Белик [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 49-59.
3. Всемирная организация здравоохранения [Сайт]. – URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases> (дата обращения: 12.03.2020).
4. Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца / Е. Е. Горбатовская, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 22-29.
5. Жернакова, Ю.В. Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadреналовой системы у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции / Ю. В. Жернакова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. С. 5681.
6. Изменение экспрессии изоформ LEPR в локальных жировых депо при коронарном атеросклерозе и приобретенных пороках сердца / Е. Е. Горбатовская, Е. В. Белик, Ю. А. Дылева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 22-29.
7. Клинико-прогностическая значимость лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда / Е. Е. Горбатовская, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 14-24.

8. Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. С. 4103.
9. Патогенетические механизмы лептинорезистентности / Г. А. Чумакова, А. В. Отт, Н. Г. Веселовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 4. – С. 107-110.
10. Резистентность к лептину: возможные механизмы формирования и потенциальные возможности коррекции / Д. А. Бородкина, О. В. Груздева, Е. Е. Бычкова [и др.] // Врач. – 2011. – Т. 32, № 2. – С. 27-32.
11. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Усачева, А. В. Нелидова, О.М. Куликова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 159-165.
12. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4076.
13. Тавлуева, Е. В. Уровень провоспалительных маркеров у больных инфарктом миокарда при разных видах двойной антитромбоцитарной терапии / Е.В. Тавлуева, А.П. Ярковская, А.В. Алексеенко // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 27-35.
14. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, Д. А. Колодина, В. В. Мирошникова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 25-35.
15. Adipocyte-selective reduction of the leptin receptors induced by antisense RNA leads to increased adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance / J. N. Huan, J. Li, Y. Han [et al.] // J Biol Chem. – 2003. – Vol. 278, № 46. – P. 45638-50.
16. Adipocytokines, C-reactive protein, and cardiovascular disease: a population-based prospective study / E. Seven, L. L. Husemoen, T. S. Sehested [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0128987.

17. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease / O. V. Gruzdeva, O. E. Akbasheva, Y. A. Dyleva [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 163, № 5. – P. 608-611.
18. Adiponectin, leptin, and resistin in patients with aortic stenosis without concomitant atherosclerotic vascular disease / R. Kolasa-Trela, T. Miszalski-Jamka, G. Grudzień [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2011. – Vol. 121, № 10. – P. 352-359.
19. Akopian, D. Genetics and molecular biology: macrophage ACAT depletion - mechanisms of atherogenesis / D. Akopian, J. D. Medh // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 85-88.
20. Al-Suhaimi, E. A. Adipose Tissue as an Endocrine Organ and a Glance on Local Hormones / E. A. Al-Suhaimi // *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions*. Springer, Singapore. – 2022. – P. 349-392.
21. A novel compound heterozygous leptin receptor mutation causes more severe obesity than in *Lepr^{db/db}* mice / C. Berger, H. O. Heyne, T. Heiland [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2021. – Vol. 62. – P. 100105.
22. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study / Y. Agmon, B. K. Khandheria, I. Meissner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 3. – P. 827-834.
23. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets / P. R. Goody, M. R. Hosen, D. Christmann [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40, № 4. – P. 885-900.
24. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease / M. C. Chen, J. H. Wang, C. J. Lee [et al.] // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2018. – Vol. 14. – P. 1855-1862.
25. Association Between Serum Leptin Level and Calcific Aortic Valve Disease / Y. Liu, Y. Gu, Y. Shen Y [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019 – Vol. 19. – P. e012495.

26. Becerril, S. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism / S. Becerril, A. Rodríguez, V. Catalán // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2129.
27. Berger, S. Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications / S. Berger, Y. Y. Polotsky // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5137947.
28. Biology of GM3 Ganglioside / J. I. Inokuchi, K. I. Inamori, K. Kabayama [et al.] // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2018. – Vol. 156. – P. 151-195.
29. Cardiometabolism as an Interlocking Puzzle between the Healthy and Diseased Heart: New Frontiers in Therapeutic Applications / T. Pasqua, C. Rocca, A. Giglio [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 721
30. Cellular Mechanisms of Human Atherogenesis: Focus on Chronification of Inflammation and Mitochondrial Mutations / A. M. Markin, I. A. Sobenin, A. V. Grechko [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 642.
31. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L. J. den Hartigh // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 25. – P. 22.
32. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor / I. S. Farooqi, T. Wangensteen, S. Collins [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 3. – P. 237-247.
33. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans / J. N. Fain, A. K. Madan, M. L. Hiler [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, № 5. – P. 2273-2282.
34. Dagogo-Jack, S. Leptin and Insulin Sensitivity: Endogenous Signals of Metabolic Homeostasis / S. Dagogo-Jack // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2024. – Vol. 109, № 5. – P. e1402–e1403.
35. de Azevedo Filho, A. F. Coronary Artery Disease in Patients with Aortic Stenosis and Transcatheter Aortic Valve Implantation: Implications for Management / A. F.

- de Azevedo Filho, T. A. Accorsi, H. B. Ribeiro // *Eur Cardiol.* – 2021. – Vol. 16. – P. e49.
36. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistant rats / E. Peyron-Caso, M. Taverna, M. Guerre-Millo [et al.] // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132, № 8. – P. 2235-2240.
37. Diet-induced obese mice retain endogenous leptin action / N. Ottaway, P. Mahbod, B. Rivero [et al.] // *Cell. Metab.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 877-882.
38. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs / K. K. Koh, M. J. Quon, S. H. Han [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 140, № 1. – P. 73-81.
39. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose / L. Buldak, A. Dulawa-Buldak, K. Labuzek [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 805-813.
40. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with diabetes and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis / S. Chen, P. Tian, D. Estau [et al.] // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1076107.
41. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on leptin and adiponectin levels in essential hypertension / V. Fontana V, A. P. de Faria, G. H. Oliveira-Paula [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2014. – Vol. 114, № 6. – P. 472-475.
42. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease / R. Krysiak, M. Sierant, B. Marek [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2010. – Vol. 61, № 3. – P. 280-287.
43. Effect of fibrates on glycemic parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / L. E. Simental-Mendía, M. Simental-Mendía, A. Sánchez-García [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2018. – Vol. 132. – P. 232-241.
44. Effect of Fibrate Treatment on Circulating Adipokine Levels: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials / L. E. Simental-Mendía, M.

- Simental-Mendía, A. Sahebkar [et al.] // Arch. Med. Res. – 2024. – Vol. 55, № 2. – P. 102957.
45. Effect of Leptin on Chronic Inflammatory Disorders: Insights to Therapeutic Target to Prevent Further Cardiovascular Complication / D. Dessie, B. Ayelign, Y. Akalu [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2021. – Vol. 14. – P. 3307-3322.
 46. Effect of statin therapy on leptin levels in patients with coronary heart disease / Y. M. Sun, J. Li, Y. Luan [et al.] // Peptides. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 1205-1207.
 47. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha / P. Pérez-Matute, N. Pérez-Echarri, J. A. Martínez [et al.] // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 97, № 2. – P. 389-398.
 48. Elevated leptin levels induce inflammation through IL-6 in skeletal muscle of aged female rats / R. Tazawa, K. Uchida, H. Fujimaki [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2019. – Vol. 20, № 1 – P. 199.
 49. Engin, A. The Mechanism of Leptin Resistance in Obesity and Therapeutic Perspective / A. Engin // Adv. Exp. Med. Biol. – 2024. – Vol. 1460. – P. 463-487.
 50. Evidence That Peripheral Leptin Resistance in Omental Adipose Tissue and Liver Correlates with MASLD in Humans / I. De la Cruz-Color, J. A. Dominguez-Rosales, M. Maldonado-González [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 6420.
 51. Exploring the Relationship of Perivascular Adipose Tissue Inflammation and the Development of Vascular Pathologies / A. Z. A. Rami, A. A. Hamid, N. N. M. Anuar [et al.] // Mediators Inflamm. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2734321.
 52. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome / R. Belfort, R. Berria, J. Cornell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 829-836.
 53. Fluorescent blood-brain barrier tracing shows intact leptin transport in obese mice / L. Harrison, S. C. Schriever, A. Feuchtinger [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 1305-1318.

54. Friedman, J. 20 years of leptin: leptin at 20: an overview / J. Friedman // J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 223, № 1. – P. 1-8.
55. Friedman, J. M. Leptin and the endocrine control of energy balance / J. M. Friedman // Nat. Metab. – 2019. – Vol. 1, № 8. – P. 754-764.
56. Global epidemiology of valvular heart disease / S. Coffey, R. Roberts-Thomson, A. Brown [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2021. – Vol. 18, № 12. – P. 853-864.
57. Gusev, E. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes / E. Gusev, A. Sarapultsev // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 9. – P. 7910.
58. Harris, R. B. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism / R. B. Harris // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1842, № 3. – P. 414-423.
59. Human Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B): From Structure to Clinical Inhibitor Perspectives / R. Liu, C. Mathieu, J. Berthelet [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 13. – P. 7027.
60. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease / A. R. Baker, N. F. Silva, D. W. Quinn [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 5. – P. 1.
61. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA / P. Paolisso, A. Foà, L. Bergamaschi [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 33.
62. Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance / Z. A. Knight, K. S. Hannan, M. L. Greenberg [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. 11376.
63. Hyperleptinemia results in systemic inflammation and the exacerbation of ischemia-reperfusion myocardial injury / E. A. Polyakova, E. N. Mikhaylov, M. M. Galagudza [et al.] // Heliyon. – 2021. – Vol. 7, № 11. – P. e08491.
64. Hypothalamic tanycytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain / E. Balland, J. Dam [et al.] // Langlet. Cell. Metab. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 293-301.

65. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology / G. Iacobellis // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 19, № 9. – P. 593-606.
66. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance / C. Bjørbaek, J. K. Elmquist, J.D. Frantz [et al.] // *Mol. Cell.* – 1998. – Vol. 1, № 4. – P. 619-625.
67. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture / S. R. Bornstein, M. Abu-Asab, A. Glasow [et al.] // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49 № 4. – P. 532-538.
68. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine? / V. A. Genchi, R. D'Oria, G. Palma [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 6445.
69. Inflammation, Oxidative Stress, Senescence in Atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an Emerging Therapeutic Target / K. El Hadri, R. Smith, E. Duplus [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 77.
70. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipinon plasma leptin concentration in patients with essential hypertension / J. Ficek, F. Kokot, J. Chudek [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 703-708.
71. Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Activation Suppresses High Fat Diet-Induced Weight Gain via Alleviation of Hypothalamic Leptin Resistance / S. Hosaka, T. Yamada, K. Takahashi K [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 943.
72. Kang, K. W. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease / K. W. Kang, M. Ok, S. K. Lee // *J. Obes. Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 29, № 4. – P. 248-259.
73. Kumar, R. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance / R. Kumar, K. Mal, M. K. Razaq [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 12 – P. e12178.
74. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway // S. Agrawal, S. Gollapudi, H. Su [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. 472-478.

75. Leptin-Activity Modulators and Their Potential Pharmaceutical Applications / M. Greco, M. De Santo, A. Comandè [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1045.
76. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α , and irisin concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular diseases / M. Anaszewicz, A. Wawrzeńczyk, B. Czerniak [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2019. – Vol. 77, № 11. – P. 1055-1061.
77. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / S. B. Chai, F. Sun, X. L. Nie [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233, № 1. – P. 3-10.
78. Leptin and incident cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. S. Martin, M. J. Blaha, E. D. Muse [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239, № 1. – P. 67-72.
79. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat / G. T. Dodd, S. Decherf, K. Loh [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol. 160, № 1. – P. 88-104.
80. Leptin and its receptor in human calcific aortic valve: expression and functional implications / M.E. Rosa, E. Ahmed, A. Y. M. Anaïs [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. – 2014. – Vol. 6. – P. 72-73.
81. Leptin and risk factors for atherosclerosis: A review / C. Wang, L. Chang, J. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, № 46. – P. e36076.
82. Leptin as a key regulator of the adipose organ / C. Picó, M. Palou, C. A. Pomar [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2020. – Vol. 23. – P. 13–30.
83. Leptin as predictor of cardiovascular events and high platelet reactivity in patients undergoing percutaneous coronary intervention / E. Ricottini, L. Gatto, A. Nusca [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2023. – Vol. 58. – P. 104-110.
84. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury / K. R. McGaffin, B. Zou, C. F. McTiernan [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 313-324.

85. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study / S. Söderberg, D. Colquhoun, A. Keech [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 123-130.
86. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis / H. Yang, W. Guo, J. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0166360.
87. Leptin Expression in Human Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Local Coronary Atherosclerosis / T. Zhang, P. Yang, T. Li [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 9913-9922.
88. Leptin induces IL-6 expression through OBRI receptor signaling pathway in human synovial fibroblasts / W. H. Yang, S. C. Liu, C. H. Tsai [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. e75551.
89. Leptin induces osteoblast differentiation of human valvular interstitial cells via the Akt and ERK pathways / M. Rosa, C. Paris, Y. Sottejeau [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 551-560.
90. Leptin: Interactions in Bone Metabolism and Pleiotropic Effects / S. Rosini, G. Saviola, A. Florian [et al.] // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. – 2023. – Vol. 37, № 9. – P. 4511-4517.
91. Leptin in the regulation of the immunometabolism of adipose tissue-macrophages / L. Monteiro, J. Aparecida, S. Pereira [et al.] // *J. of Leukocyte Biology* // – 2019. – Vol. 106, № 3. – P. 703-716.
92. Leptin: Less Is More / S. Zhao, C. M. Kusminski, J. K. Elmquist [et al.] // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69, № 5. – P. 823-829.
93. Leptin levels are not affected by enalapril treatment after an uncomplicated myocardial infarction, but associate strongly with changes in fibrinolytic variables in men / M. A. Eriksson, S. Söderberg, T. K. Nilsson [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. 303-308.
94. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli / J. Schneiderman, K. Schaefer, F. D. Kolodgie [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2012. – Vol. 1, № 5. – P. e001727.

95. Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages / S. Hongo, T. Watanabe, S. Arita [et al.] // *J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 297, № 2. – P. e474-482.
96. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? / A. G. Izquierdo, A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 2704.
97. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease / V. P. Puurunen, A. Kiviniemi, S. Lepojärvi [et al.] // *Ann. Med.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 448-454.
98. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics / L. Kleinendorst, O. Abawi, H. J. van der Kamp [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 182, №1. – P. 47-56.
99. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis / O. Gruzdeva, D. Borodkina, E. Uchasova [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2019. – Vol. 12. – P. 191-198.
100. Leptin signaling and leptin resistance / J. Liu, F. Lai, Y. Hou [et al.] // *Med. Rev.* – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 363-384.
101. Leptin signaling in adipose tissue: role in lipid accumulation and weight gain / P. Singh, T. E. Peterson, F. H. Sert-Kuniyoshi [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111, № 5. – P. 599-603.
102. Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans / M. Owecki, E. Nikisch, A. Miczke [et al.] // *J. Horm. Metab. Res.* – 2010. – Vol. 42, № 8. – P. 585-589.
103. Leptin upregulates smooth muscle cell expression of MMP-9 to promote plaque destabilization by activating AP-1 via the leptin receptor/MAPK/ERK signaling pathways / R. Liu, B. Chen, J. Chen [et al.] // *Exp. Ther Med.* – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 5327-5333.

104. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells / P. Singh, T. E. Peterson, K. R. Barber [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 392, № 1. – P. 47-52.
105. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation / J. I. Kim, J. Y. Huh, J. H. Sohn [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2015. – Vol. 35, № 10. – P. 1686-1699.
106. Liu, Z. Leptin signaling and its central role in energy homeostasis / Z. Liu, T. Xiao, H. Liu // *Front. Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – P. 1238528.
107. Mark, L. A. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney / A. L. Mark, K. Agassandian, D. A. Morgan // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 375-380.
108. Mechanism of receptor assembly via the pleiotropic adipokine Leptin / A. Tsirigotaki, A. Dansercoer, K.H.G. Verschueren [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2023. – Vol. 30, № 4 – P. 551-563.
109. Mechanotransduction regulates inflammation responses of epicardial adipocytes in cardiovascular diseases / X. Liu, L. Liu, J. Zhao [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 1080383.
110. Mellott, E. Mechanisms of leptin-induced endothelial dysfunction / E. Mellott, J. L. Faulkner // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2023. – Vol. 32, №2. – P. 118-123. (78)
111. Misch, M. The Head-to-Toe Hormone: Leptin as an Extensive Modulator of Physiologic Systems / M. Misch, P. Puthanveetil // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 10. – P. 5439.
112. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review / X. Ji, X. Y. Leng, Y. Dong [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 22. – P. 632.
113. Modifications in routine protocol of RNA isolation can improve quality of RNA purified from adipocytes / M. Y. Sinitsky, V. G. Matveeva, M. A. Asanov [et al.] // *Anal. Biochem.* – 2018. – Vol. 543. – P. 128-131.

114. Moryson, W. Trends in premature mortality rates among the Polish population due to cardiovascular diseases / W. Moryson, B. Stawińska-Witoszyńska // *Int. J. Occup. Med. Environ Health.* – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 27-38.
115. Münzberg, H. Structure, production and signaling of leptin / H. Münzberg, C. D. Morrison // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 13-23.
116. Myers, M. G. Mechanisms of leptin action and leptin resistance / M. G. Myers, M. A. Cowley, H. Münzberg // *Annu. Rev. Physiol.* – 2008. – Vol. 70. – P. 537-556.
117. Observational and Genetic Associations of Modifiable Risk Factors with Aortic Valve Stenosis: A Prospective Cohort Study of 0.5 Million Participants / N. Huang, Z. Zhuang [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. 2273.
118. Oikonomou, E. K. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease / E. K. Oikonomou, C. Antoniades // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16. – P. 83–99.
119. Omega-3 fatty acids' effect on leptin and adiponectin concentrations in patients with spinal cord injury: A double-blinded randomized clinical trial / H. Sabour, A. Norouzi Javidan, S. Latifi [et al.] // *J. Spinal. Cord. Med.* – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 599-606.
120. Omega-3 Fatty Acids Improve Functionality of High-Density Lipoprotein in Individuals With High Cardiovascular Risk: A Randomized, Parallel, Controlled and Double-Blind Clinical Trial / F. C. Cartolano, G. D. Dias, S. Miyamoto [et al.] // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 8. – P. 767535.
121. Pan, W. W. Leptin and the maintenance of elevated body weight / W. W. Pan, M. G. Myers // *Jr. Nat. Rev. Neurosci.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 95-105.
122. Park, H. K. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism / H. K. Park, R. S. Ahima // *Metabolism* – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 24-34.
123. Pathogenesis and Molecular Immune Mechanism of Calcified Aortic Valve Disease / W. Bian, Z. Wang, C. Sun [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 765419.

124. Perivascular adipose tissue in cardiovascular diseases-an update / A. Grigoras, C. Amalinei, R. A. Balan [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 22, № 5. – P. 219-231.
125. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis / R. Wolk, P. Berger, R. J. Lennon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 9. – P. 1819-1824.
126. Poetsch, M. S. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases / M. S. Poetsch, A. Strano, K. Guan // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 354.
127. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease / Y. Takahashi, M. Satoh, T. Tabuchi [et al.] // *Heart Vessels.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 337-343.
128. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress / A. Salgado-Somoza, E. Teijeira-Fernández, A. L. Fernández [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, №1. – P. 202-209.
129. Raman, P. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells / P. Raman, S. Khanal // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 5446.
130. Ramirez, J. G. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease / J. G. Ramirez, E. J. O'Malley, W. S. V. Ho // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, № 20. – P. 3482-3495.
131. Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies / M. E. Casado, R. Collado-Pérez, L. M. Frago [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1422.
132. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids / J. E. Reseland, F. Haugen, K. Hollung [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2001. – Vol. 42, № 5. – P. 743-750.

133. Regulatory mechanisms of the early phase of white adipocyte differentiation: an overview / M. Audano, S. Pedretti, D. Caruso [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2022. – Vol. 79, № 3. – P. 139.
134. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa / A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, T. Vilariño-García [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5887.
135. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes / T. Vilariño-García, M. L. Polonio-González, A. Pérez-Pérez [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 4. – P. 2338.
136. Sahebkar, A. Impact of statin therapy on plasma leptin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / A. Sahebkar, R. Giua, C. Pedone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 82, № 6. – P. 1674-1684.
137. Serum leptin levels are independently related to the incidence of ischemic heart disease in a prospective study of patients with type 2 diabetes / C. Vavruch, T. Länne, M. Fredrikson [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 62.
138. Severe degenerative aortic stenosis with preserved ejection fraction does not change adipokines serum levels / K. Mizia-Stec, T. Bochenek, B. Kusz [et al.] // *Cardiol. J.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 483-492.
139. Sillen, M. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition / M. Sillen, P. J. Declerck // *Front. Cardiovasc.* – 2020. – Vol. 7. – P. 622473.
140. SOCS3 Ablation in Leptin Receptor-Expressing Cells Causes Autonomic and Cardiac Dysfunctions in Middle-Aged Mice despite Improving Energy and Glucose Metabolism. / J. A. B. Pedroso, I. B. D. Silva, T. T. Zampieri [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 6484.
141. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance / H. Liu, T. Du, C. Li [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 39.
142. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes / P. Singh, Y. Zhang, P. Sharma [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. e13566.

143. Stimulation by eicosapentaenoic acids of leptin mRNA expression and its secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes in vitro / M. Murata, H. Kaji, Y. Takahashi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 270, № 2. – P. 343-348.
144. Tanaka, K. Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis / K. Tanaka, M. Sata // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 3.
145. Tanycyte-Independent Control of Hypothalamic Leptin Signaling / S. Yoo, D. Cha, D. W. Kim [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 240.
146. Targeting Cardiac Metabolic Pathways: A Role in Ischemic Management / A. S. Yehualashet, T. F. Belachew, Z. D. Kifle [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2020. – Vol. 16. – P. 353-365.
147. The density of crown-like structures in epicardial adipose tissue could play a role in cardiovascular diseases / A.E. Malavazos, A. Di Vincenzo, G. Iacobellis [et al.] // *Eat Weight Disord.* – 2022. – Vol. 27, № 7. – P. 2905-2910.
148. The Different Pathways of Epicardial Adipose Tissue across the Heart Failure Phenotypes: From Pathophysiology to Therapeutic Target / V.A. Rossi, M. Gruebler, L. Monzo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 7. – P. 6838.
149. The glucoregulatory actions of leptin / A. M. D'souza, U. H. Neumann, M. M. Glavas [et al.] // *Mol. Metab.* – 2017. – Vol. 6, № 9. – P. 1052-1065.
150. The Importance of the Assessment of Epicardial Adipose Tissue in Scientific Research / P. Cheładze, A. Martuszewski, R. Poręba [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 19. – P. 5621.
151. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward / A. Di Spiezio, E. S. Sandin, R. Dore [et al.] // *Mol. Metab.* – 2018. – Vol. 8. – P. 13-22.
152. The New Kid on the Block: The Mechanisms of Action of Hyperleptinemia in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis / V. Hernandez, K. Kaur, M. W. ElSharief [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. e15766.
153. The pleiotropic roles of leptin in metabolism, immunity, and cancer / P. de Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2021. – Vol. 218, № 5. – P. e20191593.

154. There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue / N. Martínez-Sánchez // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6039.
155. The Role of Epicardial Adipose Tissue in Acute Coronary Syndromes, Post-Infarct Remodeling and Cardiac Regeneration / K. Krauz, M. Kempinski, P. Jańczak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 7. – P. 3583.
156. Trends in Cardiovascular Disease Mortality Rates and Excess Deaths, 2010-2022 / R. C. Woodruff, X. Tong, S. S. Khan [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 2024. – Vol. 66, № 4. – P. 582-589.
157. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / K. El-Haschimi, D. D. Pierroz, S. M. Hileman [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 5, № 12 – P. 1827-32.
158. Valvular Heart Disease Epidemiology / J. S. Aluru, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // *Med. Sci. (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 32.
159. Wallander, M. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes / M. Wallander, S. Söderberg, A. Norhammar // *Diabet Med.* – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 949-955.
160. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Adv. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 241-330.
161. Wauman, J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? / J. Wauman, L. Zabeau, J. Tavernier // *J. Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8 – P. 30.
162. Whole exome sequencing reveals novel LEPR frameshift mutation in severely obese children from Western India / A. Bhatt, C. Purani, P. Bhargava [et al.] // *Mol. Genet. Genomic. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 7. – P. e00692.
163. Zhang, P. Adipose tissue secretory profile and cardiometabolic risk in obesity / P. Zhang, D. Konja, Yu Wang // *Endocrine and Metabolic Science.* – 2020. – Vol. 1, № 3-4. – P. 100061.
164. Zhao, S. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C. M. Kusminski, P. E. Scherer // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, № 1. – P.136-149.