

- concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Quart. J. Med.* 2005; 98: 493—7.
2. De Miguel Díez J., Chancafe Morgan J., Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 305—12.
  3. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Chalmers G.W., Dunn F.G., McMurray J.J. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11(2): 130—9.
  4. Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(2): 171—80.
  5. Nacional recommendations OSSN, RKO i REMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (chetvertyy peresmotr). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 81: 1—94. (in Russian)
  6. Agarwal S.K., Heiss G., Barr R.G. et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14(4): 414—22.
  7. Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W., Grobbee D.E., Hoes A.W. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8(7): 706—11.
  8. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003; 10(3): 198—204.
  9. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887—94.
  10. Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology. *Klinitsist.* 2007; 1: 13—9. (in Russian)
  11. Sil'vestrov V.P., Surovov Yu.A., Semin S.N. Chronic pulmonary heart: mechanisms of formation and progression. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1991; 3: 103—8. (in Russian)
  12. Barbera J.A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892—905.
  13. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 1995; 107: 1193—8.
  14. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981; 36: 752—8.
  15. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart.* 2003; 89(2): 225—30.
  16. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269—80.
  17. Theander K., Hasselgren M., Luhr K. et al. Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in primary health care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 785—94.
  18. Karoli N.A., Tsybulina A.V., Rebrov A.P. Comparative evaluation of subjective sensations of dyspnea in patients with various diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 12: 40—6. (in Russian)
  19. Boussuges A., Pinet C., Molenat F. et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(2, Pt 1): 670—5.
  20. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L., Richardson G., Trulock E.P. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest.* 1998; 113(3): 576—83.
  21. Eged M., Shaw S., Mohammad B., Waitt P., Rodrigues E. Underuse of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Quart. J. Med.* 2005; 98(7): 493—7.
  22. Wang Q.P., Cao X.Z., Wang X.D. et al. Utility of NT-proBNP for identifying LV failure in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *PLoS One.* 2013; 8(1): e52553.
  23. Baymakanova G.E., Avdeev S.N. Diagnostic and prognostic significance of leaf N-cut brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2011; 6: 80—6. (in Russian)
  24. Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T., Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern. Med.* 2009; 48(7): 503—12.
  25. Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H. et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(9): 1590—5.
  26. Beghé B., Verduri A., Bottazzi B. et al. Echocardiography, spirometry, and systemic acute-phase inflammatory proteins in smokers with COPD or CHF: an observational study. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80166.
  27. Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J. Intern. Med.* 2008; 264(4): 361—9.

Поступила (received) 17.09.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.127-005.8-07:616.154:577.175.8]-078.33

## ЛЕПТИН — РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Белик Е.В.<sup>1</sup>, Груздева О.В.<sup>1</sup>, Каретникова В.Н.<sup>1,2</sup>, Учасова Е.Г.<sup>1</sup>, Дылева Ю.А.<sup>1</sup>, Кузьмина А.А.<sup>1</sup>, Шурыгина Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, 650002,

г. Кемерово

Для корреспонденции: Белик Екатерина Владимировна — мл. науч. сотр. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; e-mail: sionina.ev@mail.ru

*Недостаточность сведений о характере изменения содержания лептина, растворимой изоформы его рецептора и их взаимосвязи с провоспалительными факторами при развитии острого коронарного синдрома определила целесообразность настоящего исследования. Обследованы пациенты с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа и пациенты с ИМ без диабетического анамнеза. Выявленная гиперлептинемия и ее взаимосвязь с маркерами некроза миокарда (креатинфосфокиназой, креатинфосфокиназой-МВ и тропонином) позволяет рассматривать лептин в качестве одного из важных звеньев воспалительной реакции при инфаркте миокарда не только у пациентов с диабетическим анамнезом, но и у больных без сахарного диабета 2-го типа. Результаты исследования могут являться основой для разработки новой диагностической и терапевтической тактики коррекции метаболических нарушений у больных с острым коронарным синдромом.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* лептин; растворимая изоформа лептинового рецептора; инфаркт миокарда.

*Для цитирования:* Клини. мед. 2015; 93 (5): 56—61.

## THE SYSTEM OF SOLUBLE LEPTIN RECEPTORS AND PROINFLAMMATORY FACTORS IN MYOCARDIAL INFARCTION

*Belik E.V.<sup>1</sup>, Gruzdeva O.V.<sup>1</sup>, Karetnikova V.N.<sup>1,2</sup>, Uchasova E.G.<sup>1</sup>, Dyleva Yu.A.<sup>1</sup>, Kuz'mina A.A.<sup>1</sup>, Shurygina E.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; <sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

**Correspondence to:** Ekaterina V. Belik - research scientist; e-mail: sionina.ev@mail.ru

*The present study was motivated by the lack of data on the role of variations in the levels of leptin and its soluble receptors and their interaction with proinflammatory factors in the development of acute coronary syndrome. The study included patients suffering myocardial infarction with and without type 2 diabetes mellitus. Hyperleptinemia and its relationship with myocardial necrosis markers (creatine phosphokinase, creatine phosphokinase-MB, troponin) give reason to suggest the important role of leptin in the development of inflammatory process associated with myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. The results of the study provide a basis for the elaboration of a new therapeutic strategy for the correction of metabolic disorders in patients with acute coronary syndrome.*

**Key words:** leptin; soluble isoform of leptin receptor; myocardial infarction.

**Citation:** Klin. med. 2015; 93 (5): 56—61.

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает оставаться одним из социальнозначимых заболеваний сердечно-сосудистой системы и ассоциируется с высокой вероятностью развития госпитальных и постгоспитальных осложнений; при этом доля пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа, составляет от 19 до 23% от числа всех больных, госпитализированных по поводу острого ИМ [1, 2]. Поиск биологических маркеров, определяющих различные осложнения и исходы ИМ, является актуальной проблемой современной медицины.

ИМ рассматривается как мультифакториальное заболевание, патогенез которого сложен и окончательно не изучен. В настоящее время подробно обсуждается роль адипокинов, в частности лептина, и растворимой изоформы его рецептора. Согласно экспериментальным исследованиям, лептин имеет иммуногенный и кардиопротективный эффекты. В исследованиях *in vivo* показано, что лептин повышает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, а также стимулирует хемотаксис в полиморфно-ядерных клетках, что важно для формирования рубцовой зоны, отграничения некротического очага и активации репаративных процессов [3].

В то же время высокий уровень сыровоточного лептина является предиктором сердечно-сосудистых катастроф, нарушения толерантности к глюкозе и развития СД 2-го типа [3]. Растворимая изоформа рецептора лептина может оказывать антагонистическое действие по отношению к лептину, так как является главным циркулирующим лептинсвязывающим белком [4].

Недостаточность сведений о характере изменения содержания лептина, растворимой изоформы рецептора лептина и их взаимосвязи с провоспалительными факторами при развитии острого коронарного синдрома определила целесообразность настоящего исследования.

Целью работы была оценка уровня лептина, растворимой изоформы рецептора лептина, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также их взаимосвязи у пациентов с ИМ и СД 2-го типа и с ИМ без диабетического анамнеза в течение госпитального периода.

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе Кемеровского кардиологического диспансера и НИИ комплексных про-

блем сердечно-сосудистых заболеваний. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения; все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Критериями включения в исследование были наличие болевого синдрома, не купирующегося приемом нитроглицерина; признаки ишемии; элевация сегмента ST на ЭКГ; увеличение содержания кардиоспецифических маркеров: креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и тропонина Т. Показатели максимального содержания КФК-МВ и тропонина Т у пациентов с ИМ и СД 2-го типа и с ИМ без диабетического анамнеза значимо не различались.

Критериями исключения пациентов из исследования служили возраст пациента более 75 лет; наличие клинически значимой сопутствующей патологии (аутоиммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы, надпочечников); острый коронарный синдром, возникший как осложнение чрескожного коронарного вмешательства или операции артокоронарного шунтирования.

В исследование включено 135 пациентов с острым ИМ (70 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 59 до 69 лет. В анамнезе у большинства пациентов отмечались артериальная гипертензия, курение, дислипидемия и избыточная масса тела. У 40 пациентов констатировали СД 2-го типа, 10 пациентов ранее перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. В структуре осложнений ИМ в госпитальном периоде более чем у половины пациентов не выявлены признаки острой сердечной недостаточности (I класс по Киллипу), реже отмечалась острая сердечная недостаточность II и III класса по Киллипу. Кардиогенный шок (острая сердечная недостаточность IV класса по Киллипу) за время госпитализации развился у 4 больных. У каждого второго пациента регистрировали нарушения ритма сердца и проводимости; ранняя постинфарктная стенокардия наблюдалась у 13 пациентов (табл. 1). Сформированы 2 группы: 1-я группа состояла из 95 больных с острым ИМ без нарушения углеводного обмена, во 2-ю группу вошли 40 больных с ИМ и СД 2-го типа. Длительность СД 2-го типа составляла в среднем  $6,4 \pm 1,5$  года. В то же время в группе больных с наличием СД 2-го типа

пациентов с избыточной массой тела было больше, чем в группе без диабетического анамнеза; средние значения ИМТ составляли  $30,2 \pm 1,03$  и  $26,4 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,017$ ).

Q-образующий ИМ диагностирован у 36 (90%) больных с наличием СД 2-го типа и у 76 (80%) пациентов без диабетического анамнеза ( $p=0,866$ ). Группы были сопоставимы по частоте возникновения госпитальных осложнений ИМ (см. табл. 1); 80% больных обеих групп не имели клинических признаков острой сердечной недостаточности, которую оценивали по классификации Киллипа при поступлении и в течение госпитального периода наблюдения (см. табл. 1); в то же время приблизительно у 50% пациентов отмечались нарушения ритма и проводимости сердца, выявленные на основании общепринятых критериев [3].

В 1-е и на 12-е сутки после развития ИМ определяли концентрацию лептина и растворимой изоформы рецептора лептина в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы Diagnostic Systems Laboratories (США). В эти же сроки в сыворотке крови оценивали концентрацию ИЛ-6 иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы Invitrogen (США), а также содержание С-реактивного белка (СРБ) и глюкозы с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Контрольную группу составили 30 пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Статистическую обработку результатов прово-

дили с использованием непараметрических критериев Манна—Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых данных. Результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали показатель менее 0,05.

**Таблица 1. Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов**

Показатель	Пациенты с ИМ ( $n = 135$ )	Пациенты с ИМ без СД 2-го типа ( $n = 95$ )	Пациенты с ИМ и СД 2-го типа ( $n = 40$ )	$p$
Мужчины, $n$ (%)	70 (52)	52 (55)	18 (45)	0,208
Возраст, годы ( $M \pm \delta$ )	$64,3 \pm 4,3$	$61,04 \pm 2,0$	$66,05 \pm 2,2$	0,068
Факторы риска развития ишемической болезни сердца				
Избыточная масса тела, $n$ (%)	87 (64)	53 (56)	34 (85)	0,017
Артериальная гипертония, $n$ (%)	106 (79)	72 (76)	34 (85)	0,863
Дислипидемия, $n$ (%)	120 (89)	80 (84)	40 (100)	
Курение, $n$ (%)	99 (73)	72 (76)	27 (67,5)	0,350
Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, $n$ (%)	43 (32)	23 (24)	20 (50)	0,621
Сопутствующие заболевания:				
СД 2-го типа, $n$ (%)	40 (30)	0	40 (100)	
острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, $n$ (%)	10 (7)	4 (4)	6 (15)	0,627
хронический бронхит, $n$ (%)	8 (6)	8 (8)	0	0,528
бронхиальная астма, $n$ (%)	4 (3)	4 (4)	0	0,656
язвенная болезнь, $n$ (%)	23 (17)	15 (16)	8 (20)	1,0
хронический панкреатит, $n$ (%)	4 (3)	0	4 (10)	0,481
хронический холецистит, $n$ (%)	6 (4)	4 (4)	2 (5)	1,0
хронический пиелонефрит, $n$ (%)	42 (31)	27 (28)	14 (35)	1,0
атеросклероз периферических артерий (стенозы, окклюзии), $n$ (%)	100 (74)	72 (76)	28 (70)	0,658
Осложнения ИМ:				
острая левожелудочковая недостаточность при поступлении, $n$ (%):				
I класса по Киллипу	108 (80)	76 (80)	32 (80)	0,732
II класса по Киллипу	15 (11)	11 (12)	4 (10)	0,834
III класса по Киллипу	8 (6)	4 (4)	4 (10)	0,481
IV класса по Киллипу	4 (3)	4 (4)	0	0,528
нарушения ритма сердца, $n$ (%)	72 (53)	46 (48)	26 (65)	0,920
гидроперикард, $n$ (%)	6 (4)	4 (4)	2 (5)	1,0
гидроторакс, $n$ (%)	6 (4)	4 (4)	2 (5)	1,0
застойная пневмония, $n$ (%)				
ранняя постинфарктная стенокардия, $n$ (%)	13 (10)	11 (12)	2 (5)	0,645
рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре), $n$ (%)	10 (7)	8 (8)	2 (5)	0,789
Биохимические маркеры повреждения миокарда:				
КФК, МЕ/л	$236 \pm 38,3$	$228 \pm 41,3$	$243 \pm 37,2$	0,456
КФК-МВ, мг/дл	$64 \pm 35,5$	$60 \pm 41,2$	$68 \pm 31,7$	0,351
Тропонин Т, нг/мл	$0,61 \pm 33,4$	$0,58 \pm 0,41$	$0,63 \pm 0,37$	0,272
Уровень глюкозы, ммоль/л:				
в 1-е сутки	$7,58 \pm 0,29$	$7,92 \pm 0,31$	$9,99 \pm 0,66$	0,015
на 12-е сутки:				
базальный	$7,13 \pm 0,27$	$7,82 \pm 0,25$	$9,99 \pm 0,65$	0,002
постприандиальный	$7,75 \pm 0,30$	$6,51 \pm 0,33$	$11,23 \pm 0,57$	0,001

## Результаты и обсуждение

У пациентов с ИМ в целом по группе в течение всего периода наблюдения отмечалась гипергликемия: показатель превышал таковой в контрольной группе в среднем в 1,5 раза. У пациентов как без диабетического анамнеза, так и с СД 2-го типа в 1-е сутки заболевания выявлено повышение содержания глюкозы в крови в 1,5 и 1,9 раза соответственно (см. табл. 1). Повышение базального уровня гликемии к 12-м суткам сохранялось в обеих группах пациентов, но было более выраженным у пациентов с СД 2-го типа. Постпрандиальный уровень глюкозы у пациентов с СД 2-го типа повышался в 1,2 раза, а у пациентов без диабета, напротив, снижался по сравнению с базальным уровнем, но значения показателя в контрольной группе не достигал.

При оценке содержания лептина у пациентов с ИМ отмечено повышение по сравнению с показателем у здоровых доноров как в 1-е, так и на 12-е сутки заболевания (в 3 и 2,3 раза соответственно). Концентрация растворимого рецептора лептина на протяжении всего периода наблюдения также была повышена в среднем в 1,2 раза. Наличие СД 2-го типа было ассоциировано с более высоким уровнем лептина (в среднем в 1,5 раза) и растворимой изоформы рецептора лептина (в 1,2 раза) в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

При анализе маркеров воспаления у пациентов с ИМ отмечалось 5-кратное превышение концентрации ИЛ-6 в 1-е сутки относительно аналогичного показателя в контрольной группе, к 12-м суткам заболевания отмечалось снижение в 2 раза по сравнению с показателем в 1-е сутки. Уровень СРБ у обследованных пациентов также был выше, чем у здоровых лиц, как в 1-е, так и на 12-е сутки (в 21,7 и 13,3 раза соответственно).

При определении показателей воспалительного статуса с учетом наличия СД 2-го типа обнаружено, что в 1-е сутки ИМ на фоне СД 2-го типа содержание ИЛ-6 и СРБ превышало показатели у пациентов без диабета в 1,2 и 1,3 раза соответственно (см. табл. 2). На 12-е сутки заболевания в обеих группах пациентов концентрация ИЛ-6 и СРБ снижалась, однако не достигала значения показателя в контрольной группе, превышая его в среднем в 2,6 раза (ИЛ-6) и 13 раз (СРБ); при этом у пациентов с ИМ и диабетическим анамнезом уровень ИЛ-6 и СРБ на протяжении всего срока наблюдения был выше, чем у пациентов без СД 2-го типа.

При проведении корреляционного анализа обнаружены следующие зависимости между исследуемыми показателями в плазме крови (табл. 3). Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем лептина и растворимой изоформой его рецептора, а также активностью КФК-МВ. Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и постпрандиальным уровнем глюкозы. Обнаружены прямые взаимосвязи между уровнем лептина и концентрацией ИЛ-6, концентрацией растворимой изоформы рецептора к лептину и СРБ, ИЛ-6 и СРБ, а также СРБ и КФК-МВ, ИЛ-6 и КФК-МВ. У пациентов без СД 2-го типа отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией растворимой формы рецептора к лептину и активностью КФК-МВ.

Таким образом, у пациентов с ИМ наряду с гипергликемией и повышением концентрации в крови провоспалительных факторов, таких как ИЛ-6 и СРБ, наблюдалось повышение уровня лептина и его растворимого рецептора. При этом изменения были более выраженными у пациентов с СД 2-го типа.

В результате проведенного исследования выявлено, что развитие ИМ сопровождается гиперлептинемией, что согласуется с полученными ранее данными. Так, Н. Matsui и соавт. [5] и Taneli F. et al. [6] экспериментально продемонстрировали, что в условиях коронароокклюзии наблюдается повышенная экспрессия лептина, однако D. Purdham и соавт. [7] выявили, что ишемия миокарда, напротив, вызывает ее снижение, что оставляет вопрос о влиянии ишемии на продукцию лептина открытым. Вероятно, исследуемый адипокин способствует ограничению зоны некроза и регенерации миокарда в остром и раннем восстановительном периодах заболевания, о чем свидетельствует отрицательная корреляционная связь между концентрацией лептина и активностью КФК-МВ у всех обследованных.

Одновременно с гиперлептинемией наблюдалось повышение уровня растворимой изоформы рецептора лептина, причем у пациентов, страдающих СД 2-го типа, на протяжении всего периода госпитализации выявлены более высокие значения этого показателя по сравнению с таковыми у пациентов без диабетического анамнеза. Известно, что рецепторы лептина экспрессируются различными клетками, в том числе и кардиомиоцитами. Отмеченные нами высокие показатели концентрации растворимой изоформы его рецептора в

**Таблица 2. Содержание лептина, растворимого ЛР, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с ИМ в течение госпитального периода (M ± δ)**

Параметр	Контрольная группа (n = 30)	Пациенты с ИМ (n = 135)		Пациенты с ИМ без СД 2-го типа (n = 95)		Пациенты с ИМ с СД 2-го типа (n = 40)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Лептин, нг/мл	7,98 ± 0,15	22,82 ± 2,07*	18,13 ± 1,59**	17,34 ± 1,10*	14,99 ± 0,92**	28,29 ± 3,04**	21,27 ± 2,25**
Н. Leptin Rc, нг/мл	28,09 ± 0,12	33,65 ± 1,96*	33,13 ± 1,6	30,25 ± 1,39	29,26 ± 1,31	37,05 ± 2,53**	36,99 ± 1,89*
ИЛ-6, пг/мл	3,90 ± 0,06	19,13 ± 1,61*	10,55 ± 0,90**	17,44 ± 2,27*	10,41 ± 0,91**	20,82 ± 0,95**	10,68 ± 0,89**
СРБ, мг/л	1,15 ± 0,012	24,93 ± 1,75*	15,25 ± 1,67**	21,82 ± 1,39*	13,09 ± 1,10**	28,03 ± 2,11**	17,41 ± 2,24**

Примечание. Достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ): \* — с показателями в контрольной группе; \*\* — показателей на 12-е сутки; # — показателей в исследуемых группах.

остром периоде ИМ, по-видимому, свидетельствуют в пользу индуцирующего влияния ишемии и гипергликемии на экспрессию рецептора лептина различными клетками.

Выявленная положительная ассоциация между концентрацией растворимой изоформы рецептора лептина и активностью КФК-МВ у пациентов без СД 2-го типа позволяет предположить, что нарушение в системе лептин — рецептор может ослабить защитное влияние лептина и способствовать повреждению кардиомиоцитов. Возможно, при ИМ происходит нарушение системной самоиндуцируемой отрицательной обратной связи в системе лептин — рецептор, которая может вызывать лептинорезистентность, связанную с увеличенным содержанием лептина и неспособностью его рецепторов адекватно реагировать на это.

Индуцирующее влияние на секрецию лептина, наряду с ишемией, может оказывать гипергликемия, наблюдаемая у обследованных нами пациентов. Подтверждением этого предположения является выявленная прямая зависимость между уровнем лептина и постпрандиальным уровнем глюкозы у пациентов с ИМ без СД 2-го типа. Стимулирующее влияние гипергликемии также было отмечено J. Wang и соавт. [8]. Авторы исследовали взаимосвязь между доступностью питательных веществ и экспрессией лептина: эффект влияния продуктов превращения гексоз, в том числе конечного продукта — UDP-N-Ас-глюкозамина (UDP-GlcNAc) на экспрессию гена об. Повышение тканевой концентрации глюкозамина, которая возрастает при гипергликемии, активирует образование мРНК и продукцию лептина в миоцитах, хотя эти показатели значительно ниже, чем в адипоцитах [8]. В свою очередь лептин также может

оказывать влияние на метаболизм глюкозы в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе [9, 10].

При изучении компонентов провоспалительного статуса — ИЛ-6 и СРБ — в общей группе выявлено повышение их уровня, что вполне закономерно при ИМ, в патогенезе которого воспаление занимает одну из ключевых позиций [11]. Известно, что развитие ишемии миокарда влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, продукции острофазных белков, в частности СРБ [11]. По-видимому, патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, например ИЛ-6, который является и основным индуктором синтеза СРБ, о чем свидетельствует обнаруженная нами положительная корреляционная связь между СРБ и ИЛ-6 у обследованных пациентов с ИМ. В экспериментах на моделях ИМ у животных СРБ экспрессировался также и в кардиомиоцитах зоны инфаркта [12]. Выявленная прямая зависимость между уровнем СРБ и активностью КФК-МВ, а также ИЛ-6 и КФК (общей и МВ-фракции) в обеих группах пациентов подтверждает данные литературы.

Можно предположить, что у обследованных пациентов высокий уровень ИЛ-6 и СРБ опосредован в том числе и гиперлептинемией. Так, в ряде исследований доказано влияние лептина на продукцию провоспалительных цитокинов, в частности стимуляция секреции ИЛ-6 и синтеза СРБ, являющихся независимыми предикторами не только развития ИМ, но и неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца [13]. *In vitro* показано, что вещества, продуцируемые адипоцитами, в частности лептин, усиливают секрецию воспалительных цитокинов макрофагами, которые при увеличении массы тела накапливаются в

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции между исследуемыми показателями у пациентов с ИМ**

Показатель	Лептин, нг/мл		Н. Leptin Rc, нг/мл		ИЛ-6, пг/мл		СРБ, мг/л	
	пациенты без СД 2-го типа (n = 95)	пациенты с СД 2-го типа (n = 40)	пациенты без СД 2-го типа (n = 95)	пациенты с СД 2-го типа (n = 40)	пациенты без СД 2-го типа (n = 95)	пациенты с СД 2-го типа (n = 40)	пациенты без СД 2-го типа (n = 95)	пациенты с СД 2-го типа (n = 40)
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,25*	0,11	0,21	0,16	0,33	0,23	0,20	0,12
<i>p</i>	0,01	0,06	0,07	0,11	0,26	0,16	0,13	0,31
ИЛ-6, пг/мл	0,12	0,39*	0,31	0,22	—	—	0,29*	0,38*
<i>p</i>	0,06	0,001	0,11	0,32			0,04	0,03
СРБ, мг/л	0,21	0,33	0,41	0,39*	0,29*	0,38*	—	—
<i>p</i>	0,12	0,07	0,06	0,003	0,04	0,03		
КФК-МВ, мг/дл	-0,45*	-0,43*	0,38*	0,21	0,38*	0,56*	0,42*	0,38*
<i>p</i>	0,001	0,02	0,03	0,06	0,01	0,001	0,03	0,027
КФК, МЕ/л	0,11	0,21	0,23	0,11	0,41*	0,48*	0,13	0,22
<i>p</i>	0,16	0,06	0,11	0,06	0,04	0,001	0,16	0,07
Лептин, нг/мл	—	—	-0,65*	-0,62*	0,12	0,39*	0,21	0,33
<i>p</i>	0,0001	0,0003	0,06	0,001	0,12	0,07		
Н. Leptin Rc, нг/мл	-0,65*	-0,62*	—	—	0,31	0,22	0,41	0,39*
<i>p</i>	0,0001	0,0003			0,11	0,32	0,06	0,003

Примечание. \* — статистически значимые коэффициенты корреляции; *p* — уровень значимости.

жировой ткани, тем самым усиливая (поддерживая) системную воспалительную реакцию.

Нельзя исключить и индуцирующее влияние провоспалительных факторов на синтез лептина. Так, согласно данным R. Yang и A. Lili [4], инкубация адипоцитов с разной концентрацией ИЛ-6 приводила к усиленной секреции адипоцитами лептина. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует экспрессию СРБ, который синтезируется в основном гепатоцитами, однако может продуцироваться клетками альвеолярного эпителия и макрофагами атеросклеротической бляшки, лимфоцитами, а также адипоцитами [14].

Вместе с тем повышение концентрации провоспалительных факторов может быть тесно связано и с повышением концентрации рецептора лептина. G. Matarese и соавт. [15] продемонстрировали, что различные иммунные клетки экспрессируют ObRb, благодаря чему лептин непосредственно влияет на иммунную функцию: повышает фагоцитарную активность макрофагов, содействует продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей  $\alpha$ , СРБ, ИЛ-6 и интерлейкина 12), а также стимулирует хемотаксис в полиморфно-ядерных клетках. Данные литературы согласуются с полученными нами результатами корреляционного анализа о наличии прямых взаимосвязей между концентрацией лептина и ИЛ-6, а также растворимой изоформы рецептора лептина и СРБ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышенной продукции лептина, растворимой изоформы его рецептора и провоспалительных факторов в остром периоде ИМ, наличии патогенетических взаимосвязей между уровнем изучаемого адипокина, его рецептора и маркерами некроза миокарда, а также нарушениями метаболизма углеводов. По-видимому, лептин можно рассматривать в качестве не только дополнительного маркера воспаления при развитии ИМ, но и одного из факторов, выполняющих связующую роль между процессами ишемического повреждения миокарда, нарушениями метаболизма углеводов и воспалением. Указанное направление клинических исследований является перспективным, поскольку полученные данные могут служить основой новой диагностической и терапевтической тактики коррекции метаболических нарушений у пациентов с острым коронарным синдромом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685—95.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. *Эндокринология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Wallander M., Soderberg S., Norhammar A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25 (8): 949—55.
4. Yang R., Lili A. Barouch Leptin signaling and obesity. Cardiovascular consequences. *Circ. Res.* 2007; 101: 545—59.
5. Matsui H., Motoooka M., Koike H. et al. Ischemia/reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression. *Life Sci.* 2007; 80: 672—80.

6. Taneli F., Yegane S., Ulman C. et al. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction. *Angiology.* 2006; 57 (3): 267—72.
7. Purdham D.M., Zou M.X., Rajapurohitam V., Karmazyn M. Rat heart is asite of leptin production and action. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: 2877—84.
8. Wang J., Liu R., Hawkins M., Barzilai N., Rozetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature.* 1998; 393: 684—8.
9. Ceddia R.B., Lopes G., Souza H.M. et al. Acute effects of leptin on glucose metabolism of in situ rat perfused livers and isolated hepatocytes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 1207—12.
10. German J.P., Thaler J.P., Wisse B.E. et al. Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia. *Endocrinology.* 2011; 152: 394—404.
11. Yan G.T., Xue H., Lin J. et al. Correlation analysis of increase in serum level of leptin with that of C reactive protein, troponin T and endothelin in patients with acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 2005; 17 (9): 530—2.
12. Liu H.H., Zhao D., Wang W. et al. Association between high sensitivity C-reactive protein levels in serum and the 5-year-accumulative-risk of diabetes. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011; 32 (1): 1—4.
13. Barret T., Hennan J., Marks R., Lucchesi B.R. C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303 (3): 1007—13.
14. Anzai T., Yoshikawa T., Kaneko H. et al. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction. *Chest.* 2004; 125 (2): 384—9.
15. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 174: 3137—42.

#### REFERENCES

1. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685—95.
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.F. *Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
3. Wallander M., Soderberg S., Norhammar A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25 (8): 949—55.
4. Yang R., Lili A. Barouch Leptin signaling and obesity. Cardiovascular consequences. *Circ. Res.* 2007; 101: 545—59.
5. Matsui H., Motoooka M., Koike H. et al. Ischemia/reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression. *Life Sci.* 2007; 80: 672-80.
6. Taneli F., Yegane S., Ulman C. et al. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction. *Angiology.* 2006; 57 (3): 267—72.
7. Purdham D.M., Zou M.X., Rajapurohitam V., Karmazyn M. Rat heart is asite of leptin production and action. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: 2877—84.
8. Wang J., Liu R., Hawkins M., Barzilai N., Rozetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature.* 1998; 393: 684—8.
9. Ceddia R.B., Lopes G., Souza H.M. et al. Acute effects of leptin on glucose metabolism of in situ rat perfused livers and isolated hepatocytes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 1207—12.
10. German J.P., Thaler J.P., Wisse B.E. et al. Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia. *Endocrinology.* 2011; 152: 394—404.
11. Yan G.T., Xue H., Lin J. et al. Correlation analysis of increase in serum level of leptin with that of C reactive protein, troponin T and endothelin in patients with acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 2005; 17 (9): 530—2.
12. Liu H.H., Zhao D., Wang W. et al. Association between high sensitivity C-reactive protein levels in serum and the 5-year-accumulative-risk of diabetes. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011; 32 (1): 1—4.
13. Barret T., Hennan J., Marks R., Lucchesi B.R. C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303 (3): 1007—13.
14. Anzai T., Yoshikawa T., Kaneko H. et al. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction. *Chest.* 2004; 125 (2): 384—9.
15. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 174: 3137—42.

Поступила (received) 11.11.14