

УДК 616.13-004.6-06:616-018.26:577.125.52
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-34-41>

Уровни молекул, секретируемых жировой тканью, у пациентов с коронарным атеросклерозом и высоким триглицерид-глюкозным индексом

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

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Института цитологии и генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН) – Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. акад. Е.Н. Мешалкина – Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение уровней адипоцитокинов, а также их ассоциаций со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками у пациентов с высоким триглицерид-глюкозным индексом (ТГГ).

Материалы и методы. Исследование включало 109 мужчин 38–79 лет (средний возраст $62,28 \pm 8,19$ лет) с атеросклерозом коронарных артерий (КА), госпитализированных на операцию коронарного шунтирования (КШ). После микроскопического исследования фрагментов интима-медиа определялся тип атеросклеротической бляшки: стабильная/нестабильная. Высоким считался ТГГ $\geq 4,49$. Имели стабильные бляшки в КА 58 (60%) мужчин (у 28 из них (56%) ТГГ $\geq 4,49$), 39 (40%) имели нестабильные бляшки в КА (у 15 (39%) ТГГ $\geq 4,49$). Адипоцитокины в крови изучались при помощи мультиплексного анализа и панели Human Metabolic Hormone V3.

Результаты. В итоговый анализ вошли 97 пациентов. Уровень глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) был в 1,53 раза выше у пациентов с ТГГ $\geq 4,49$ ($34,16 [18,71; 54,98]$ против $22,34 [15,02; 34,77]$, $p = 0,004$). У пациентов с ТГГ менее 4,49 уровень адипсина был выше у пациентов с нестабильными бляшками, чем у пациентов со стабильными, в 1,2 раза. У пациентов со стабильными бляшками и с ТГГ $\geq 4,49$ уровень GIP был в 1,88 раза выше, чем у пациентов с ТГГ менее 4,49 ($42,13 [25,34; 68,95]$ против $22,39 [17,00; 28,60]$, $p = 0,003$). У пациентов с нестабильными бляшками и ТГГ $\geq 4,49$ уровень пептида тирозин-тирозин (РУУ) был в 1,46 раза выше, чем у пациентов с ТГГ менее 4,49 ($46,14 [30,49; 70,66]$ против $31,53 [24,71; 43,01]$, $p = 0,048$).

Заключение. У мужчин с коронарным атеросклерозом и ТГГ $\geq 4,49$ в крови более высокие уровни GIP и РУУ. Уровень в крови адипсина более высокий с нестабильными АСБ у пациентов без ИР.

Ключевые слова: индекс ТГГ, коронарный атеросклероз, нестабильная атеросклеротическая бляшка, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, пептид тирозин-тирозин, адипсин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 24-25-00079.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными комитетами по этике НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (протокол № 2 от 05.06.2011).

✉ Гарбузова Евгения Витальевна, stryukova.j@mail.ru

Для цитирования: Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Уровни молекул, секретируемых жировой тканью, у пациентов с коронарным атеросклерозом и высоким триглицерид-глюкозным индексом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):34–41. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-34-41>.

Adipocytokine levels in patients with atherosclerosis and high triglyceride – glucose index

Garbuzova E.V.¹, Shramko V.S.¹, Kashtanova E.V.¹, Polonskaya Ya.V.¹, Stakhneva E.M.¹, Kurguzov A.V.², Chernyavsky A.M.², Ragino Yu.I.¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

² E.N.Meshalkin National Medical Research Center
15, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the levels of adipocytokines and their associations with stable and unstable atherosclerotic plaques in patients with a high triglyceride – glucose (TyG) index.

Materials and methods. The study included 109 men aged 38–79 years (mean age 62.28 ± 8.19 years) with atherosclerosis hospitalized for coronary artery bypass grafting (CABG). After microscopy of the intima – media layer, the type of atherosclerotic plaque was determined: stable / unstable. The TyG index ≥ 4.49 was considered as high. Fifty-eight (60%) men had stable plaques in the CA (28 (56%) of them had TyG ≥ 4.49); 39 (40%) men had unstable plaques in the CA (15 (39%) had TyG ≥ 4.49). Blood adipocytokine level was studied using the multiplex assay and the Human Metabolic Hormone Panel V3.

Results. The final analysis included 97 patients. The level of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) was 1.53 times greater in patients with TyG ≥ 4.49 (34.16 [18.71; 54.98] vs. 22.34 [15.02; 34.77], $p = 0.004$). In patients with TyG < 4.49 , the adipsin level was 1.2 times higher in patients with unstable plaques than in patients with stable ones. In patients with stable plaques and TyG ≥ 4.49 , the GIP level was 1.88 times higher than in patients with TyG < 4.49 (42.13 [25.34; 68.95] vs. 22.39 [17.00; 28.60], $p = 0.003$). In patients with unstable plaques and TyG ≥ 4.49 , the level of peptide tyrosine – tyrosine (PYY) was 1.46 times greater than in patients with TyG < 4.49 (46.14 [30.49; 70.66] vs. 31.53 [24.71; 43.01], $p = 0.048$).

Conclusion. Men with atherosclerosis and TyG ≥ 4.49 had higher blood levels of GIP and PYY. Blood adipsin levels were higher in patients with unstable plaques without insulin resistance.

Keywords: TyG index, atherosclerosis, unstable atherosclerotic plaque, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, peptide tyrosine – tyrosine, adipsin

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00079.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committees at Research Institute of Internal and Preventive Medicine and E.N. Meshalkin National Medical Research Center (Protocol No. 2 of 05.06.2011).

For citation: Garbuzova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Adipocytokine levels in patients with atherosclerosis and high triglyceride – glucose index. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):34–41. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-34-41>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение атеросклероза и нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) имеет большое значение из-за их основной роли в патогенезе сердечно-сосудистых событий. Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся появлением атеросклеротических бляшек в стенках артерий, приводящее к стенозу и нарушению кровотока. Нестабильная атеросклеротическая бляшка, в частности, имеет клиническое значение, поскольку она склонна к разрыву, образованию тромбов, и последующим острым сердечно-сосудистым событиям. Недавние исследования делают акцент на роли воспаления, липидного обмена и механизмов дестабилизации бляшек в прогрессировании атеросклероза и развитии нестабильных бляшек, подчеркивая важность продолжения исследований в этой области для решения проблемы глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

Абдоминальное ожирение является хорошо установленным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, в значительной степени из-за высвобождения провоспалительных адипокинов и цитокинов из висцеральной жировой ткани, что приводит к хроническому низкоинтенсивному воспалению и эндотелиальной дисфункции, которые играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза [4]. Более того, инсулинорезистентность, отличительный признак метаболического синдрома, часто сопровождающего абдоминальное ожирение, может еще больше усугубить атеросклероз, способствуя дислипидемии, окислительному стрессу и воспалению, которые в совокупности способствуют образованию и прогрессированию атеросклеротических бляшек [5].

Было обнаружено, что индекс TUG, новый маркер инсулинорезистентности, тесно связан с атеросклерозом и сердечно-сосудистым риском, главным образом благодаря его тесной взаимосвязи с дислипидемией и нарушением метаболизма глюкозы, которые играют ключевую роль в патофизиологии атеросклероза [6]. Понимание сложной взаимосвязи между абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и индексом TUG важно для разработки целенаправленных стратегий профилактики атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений.

Целью нашего исследования было изучение уровней адипоцитокинов (С-пептида, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), интерлейкина-6 (IL-6), лептина, моноцитарного хемоаттрактантного

протеина-1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), пептида тирозин-тирозин (PYY), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), липокалина, грелина, глюкагона, адипонектина, адипсина, резистина, оментина, висфатина), а также их ассоциаций со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) по триглицерид-глюкозному индексу (TUG).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в рамках совместных научных исследований НИИТПМ – филиала ИЦГ СО РАН и НИМЦ им. Е.Н. Мешалкина. После получения письменного информированного добровольного согласия от каждого участника были забраны образцы крови и данные. Исследование одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений (протокол № 2 от 5.06.2011). Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00079.

Исследование включало 109 мужчин 38–79 лет (средний возраст $62,28 \pm 8,19$ лет), которые имели стабильную стенокардию напряжения II–III функционального класса (ФК), без острого коронарного синдрома (ОКС), с атеросклерозом коронарных артерий (КА) по данным коронароангиографии, госпитализированных в клинику НИМЦ им. Е.Н. Мешалкина в период с 2011 по 2023 г. на операцию коронарного шунтирования (КШ).

Критерии включения, невключения, этапы сбора данных, обследования, и гистологического исследования образцов были подробно описаны в предыдущих работах [7].

После микроскопического исследования фрагментов интима-медиа (забранных во время операции КШ), определялся тип атеросклеротической бляшки: стабильная или нестабильная [8].

После КШ 6 пациентов покинули исследование по следующим причинам: развились осложнения, не удалось связаться с пациентом, а также был подписан добровольный отказ от участия. У 6 пациентов не удалось определить тип бляшки. В итоговый анализ вошли 97 пациентов. Наличие ИР у пациентов устанавливалось по индексу TUG (\ln [триглицериды (мг/дл) \times глюкоза (мг/дл)]/2). Оптимальная точка отсечения составила 4,49 при чувствительности 82,6% и специфичности 82,1% (AUC = 0,889; 95%-й доверительный интервал 0,854–0,924) [9].

Из исследуемой группы 58 (60%) мужчин в КА имели стабильные бляшки (28 (56%) из них характеризовались наличием более высокого индекса TUG $\geq 4,49$, что, по данным исследований, связано

с инсулинорезистентностью [9]), а 39 (40%) имели нестабильные бляшки в КА (15 (39%) из них ха-

рактеризовались наличием более высокого индекса $TYG \geq 4,49$).

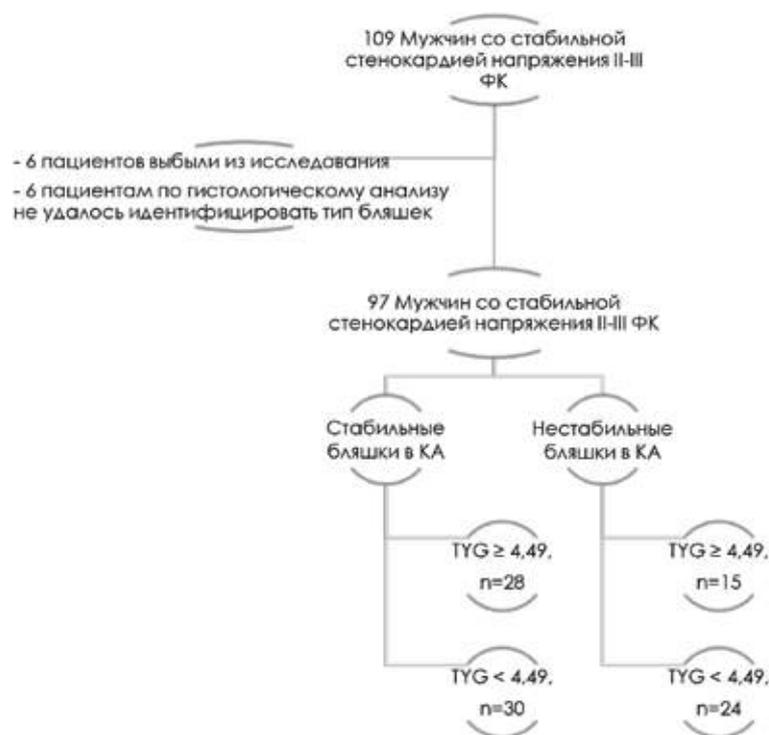


Рис. 1. Дизайн исследования.
КА – коронарные артерии,
ФК – функциональный класс,
TYG – триглицерид-глюкозный индекс

Биохимические исследования проводились энзиматическим методом на анализаторе Konelab 30i (Thermo, Финляндия). На проточном флуориметре Luminex MAGPIX при помощи мультиплексного анализа и панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX, Германия) были определены уровни С-пептида, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), интерлейкина-6 (IL-6), лептина, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), пептида тирозин-тирозин (PYY), фактора некроза опухоли α (TNF α), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), липокалина, грелина, глюкагона, адипонектина, адипсина, резистина, оментина, висфатина.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SPSS 13.0. Для оценки распределения использовали тест Колмогорова – Смирнова. В связи с непараметрическим распределением количественных данных использовалась медиана интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для сравнения групп применялся U -критерий Манна – Уитни (для двух независимых групп) и критерий Краскела – Уоллиса. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s) был использован в анализе зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей. Качественные перемен-

ные представлены в виде абсолютных значений n и долей в %. Для оценки различий между качественными переменными использовался χ^2 по Пирсону. Уровень значимости принят как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные пациентов с высоким и низким индексом TYG и стабильными/нестабильными бляшками. У пациентов с нестабильными бляшками и $TYG \geq 4,49$ сахарный диабет 2-го типа встречался чаще, чем у пациентов со стабильными бляшками и $TYG \geq 4,49$ (53% против 11%, $p = 0,006$) (табл. 1). Все пациенты имели установленный диагноз гипертонической болезни и получали антигипертензивную терапию для достижения целевых значений АД.

Состояние дислипидемии у пациентов обеих групп определялось повышением уровня липопротеинов и липидов выше оптимального значения [1]. Пациенты, включенные в исследование, имели очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), поэтому дислипидемия определялась на уровне ЛПНП более 55 мг/дл и при уровне ТГ более 150 мг/дл. Все пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) получали терапию статинами в максимально переносимых дозировках независимо от наличия дислипидемии.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов в зависимости от индекса ТУГ и типа бляшки (стабильная/нестабильная)						
Показатель	Пациенты со стабильными бляшками с ТУГ $\geq 4,49$, $n = 28$	Пациенты с нестабильными бляшками с ТУГ $\geq 4,49$, $n = 15$	p	Пациенты со стабильными бляшками и ТУГ $< 4,49$, $n = 30$	Пациенты с нестабильными бляшками и ТУГ $< 4,49$, $n = 24$	p
Средний возраст	63,00 [57,00; 67,50]	59,00 [54,00; 65,00]	0,338	64,00 [57,25; 70,75]	62,00 [56,25; 68,00]	0,567
ИМТ, кг/м ²	29,84 [26,97; 32,14]	29,72 [26,83; 31,70]	0,899	26,67 [25,35; 30,12]	29,11 [25,97; 32,74]	0,169
ОТ ≥ 94 см	16 (57,1%)	9 (60,0%)	0,856	10 (33,3%)	8 (33,3%)	0,933
ОТ, см	92,00 [88,00; 100,00]	93,50 [89,00; 100,50]	0,530	89,00 [82,75; 99,50]	88,00 [84,50; 94,00]	0,864
САД, мм рт. ст.	130,00 [121,25; 140,00]	125,00 [120,00; 142,00]	0,691	135,00 [127,00; 148,33]	137,00 [132,00; 143,00]	0,535
ДАД, мм рт. ст.	80,50 [80,00; 89,50]	80,00 [78,33; 81,67]	0,301	80,00 [75,00; 90,00]	80,00 [80,00; 89,50]	0,485
Статус курения, абс. %	17 (61%)	10 (67%)	0,784	24 (80%)	22 (92%)	0,230
СД 2-го типа, абс. %	3 (11%)	8 (53%)	0,006	4 (13%)	4 (17%)	0,732
Холестерин, ммоль/л	4,17 [3,46; 4,88]	4,50 [3,57; 5,09]	0,628	3,92 [2,51; 4,46]	3,51 [3,13; 4,42]	0,862
Триглицериды, ммоль/л	1,09 [1,02; 1,32]	0,86 [0,77; 1,44]	0,177	0,69 [0,58; 0,86]	0,62 [0,49; 0,78]	0,246
ЛПВП, ммоль/л	0,59 [0,47; 0,71]	0,61 [0,53; 0,70]	0,655	0,61 [0,52; 0,80]	0,70 [0,53; 0,89]	0,293
ЛПНП, ммоль/л	2,98 [2,47; 3,74]	3,46 [2,26; 3,79]	0,760	2,85 [1,67; 3,39]	2,41 [1,98; 3,40]	0,947
Глюкоза, ммоль/л	6,70 [5,63; 8,43]	6,80 [5,90; 8,00]	0,721	5,25 [4,83; 5,68]	5,25 [4,80; 6,08]	0,573

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

У всех пациентов была проведена оценка уровня адипоцитокинов (С-пептида, GIP, GLP-1, IL-6, лептина, MCP-1, PP, PYY, TNF α , PAI-1, липокалина, грелина, глюкагона, адипонектина, адипсина, резистина, оментина, висфатина) в подгруппах низкого (менее 4,49) и высокого ($\geq 4,49$) индекса ТУГ. Уровень GIP был в 1,53 раза выше у пациентов с ТУГ $\geq 4,49$ (34,16 [18,71; 54,98]) против 22,34 [15,02; 34,77], $p = 0,004$ (рис. 2).

Следующим этапом стала оценка уровней адипоцитокинов в подгруппах низкого (менее 4,49) и высокого ($\geq 4,49$) индекса ТУГ у пациентов с нестабильными и стабильными атеросклеротическими бляшками в КА (табл. 2). У пациентов с ТУГ менее 4,49 уровень адипсина был выше у пациентов с нестабильными бляшками, чем у пациентов со стабильными, в 1,2 раза.

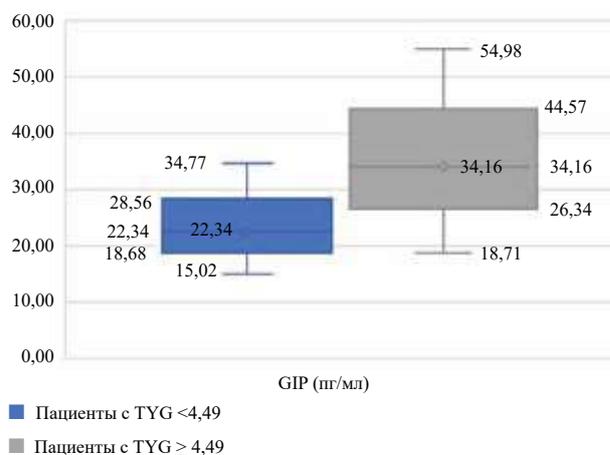


Рис. 2. Содержание GIP у пациентов с ТУГ менее 4,49 и ТУГ $\geq 4,49$, пг/мл

Таблица 2

Содержание адипоцитокинов в зависимости от индекса ТУГ и типа атеросклеротической бляшки, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)						
Показатель	Пациенты со стабильными бляшками с ТУГ $\geq 4,49$, $n = 28$	Пациенты с нестабильными бляшками с ТУГ $\geq 4,49$, $n = 15$	p	Пациенты со стабильными бляшками и ТУГ менее 4,49, $n = 30$	Пациенты с нестабильными бляшками и ТУГ менее 4,49, $n = 24$	p
С-пептид, нг/мл	1,40 [0,36; 2,43]	1,57 [0,65; 1,90]	0,838	0,76 [0,14; 1,64]	0,83 [0,41; 1,65]	0,403
GIP, пг/мл	42,13 [25,34; 68,95]	26,22 [16,18; 47,27]	0,165	22,39 [17,00; 28,60]	19,55 [12,42; 38,63]	0,824
GLP-1, пг/мл	308,62 [192,49; 742,65]	403,22 [156,31; 671,80]	0,610	275,78 [185,12; 595,60]	432,65 [216,1; 680,38]	0,159
IL-6, пг/мл	5,96 [1,83; 14,48]	7,74 [3,73; 13,35]	0,462	7,14 [2,50; 13,06]	6,55 [1,67; 18,59]	0,709
Лептин, пг/мл	5764,73 [3516,42; 8006,34]	5874,95 [1559,14; 12266,47]	0,894	2977,39 [869,98; 7650,03]	4426,24 [1105,64; 11135,62]	0,401

Показатель	Пациенты со стабильными бляшками с TУG \geq 4,49, $n = 28$	Пациенты с нестабильными бляшками с TУG \geq 4,49, $n = 15$	p	Пациенты со стабильными бляшками и TУG менее 4,49, $n = 30$	Пациенты с нестабильными бляшками и TУG менее 4,49, $n = 24$	p
МСР-1, пг/мл	259,25 [154,81; 348,13]	215,00 [182,92; 277,42]	0,610	226,53 [142,34; 334,38]	215,81 [135,90; 325,78]	0,986
РР, пг/мл	87,44 [55,29; 165,58]	87,23 [578,68; 138,54]	0,549	65,34 [36,94; 156,61]	65,35 [39,50; 139,91]	0,914
РУУ, пг/мл	46,97 [33,45; 58,99]	46,14 [30,49; 70,66]	0,908	43,01 [25,05; 73,71]	31,53 [24,71; 43,01]	0,105
TNF α , пг/мл	5,52 [3,43; 7,27]	5,66 [4,36; 7,19]	0,593	5,24 [3,11; 7,19]	5,80 [4,75; 6,70]	0,441
РАI-1, нг/мл	30,54 [13,56; 42,04]	20,55 [12,01; 46,98]	0,858	18,19 [13,34; 32,14]	21,04 [15,32; 31,66]	0,354
Липокалин, нг/мл	551,70 [270,83; 798,91]	386,98 [196,64; 770,38]	0,537	374,40 [173,47; 597,15]	399,19 [204,80; 642,77]	0,932
Грелин, пг/мл	17,29 [10,19; 37,55]	13,06 [9,23; 17,29]	0,109	17,29 [9,56; 23,62]	9,23 [9,23; 23,62]	0,288
Глюкагон, пг/мл	10,07 [5,89; 23,44]	7,39 [32,68; 28,38]	0,554	10,83 [3,71; 27,04]	7,87 [3,25; 15,28]	0,304
Адипонектин, мкг/мл	32,43 [15,03; 43,15]	13,85 [7,04; 30,45]	0,428	24,27 [13,80; 38,31]	27,91 [15,65; 41,89]	0,608
Адипсин, мкг/мл	9,69 [6,97; 15,96]	9,14 [7,48; 13,10]	0,067	9,39 [5,14; 12,89]	11,13 [10,08; 15,77]	0,032
Резистин, нг/мл	29,02 [13,81; 43,90]	40,76 [22,16; 62,09]	0,650	40,00 [8,95; 63,49]	29,67 [8,08; 67,54]	0,572
Оментин, нг/мл	0,84 [0,65; 1,27]	0,89 [0,73; 1,64]	0,380	1,15 [0,52; 1,38]	0,92 [0,82; 1,38]	0,827
Висфатин, нг/мл	76,84 [17,28; 135,20]	23,86 [17,84; 74,09]	0,320	101,47 [23,86; 127,87]	66,15 [22,60; 113,46]	0,581

Примечание. GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1, IL-6 – интерлейкин-6, МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, РР – панкреатический полипептид, РУУ – пептид тирозин-тирозин, TNF α – фактор некроза опухоли альфа, РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена.

У пациентов со стабильными бляшками и с TУG \geq 4,49 уровень GIP был в 1,88 раза выше, чем у пациентов со стабильными бляшками и TУG менее 4,49 (42,13 [25,34; 68,95] против 22,39 [17,00; 28,60], $p = 0,003$). У пациентов с нестабильными бляшками и TУG \geq 4,49 уровень РУУ был в 1,46 раза выше, чем у пациентов с нестабильными бляшками и TУG менее 4,49 (46,14 [30,49; 70,66] против 31,53 [24,71; 43,01], $p = 0,048$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружение рецепторов к GIP на поверхности жировых клеток [10] привело к предположению об участии GIP в жировом обмене [11, 12]. Потребление пищи, богатой жирами, сильнее стимулирует выделение GIP, чем углеводы или белки, а диета с высоким содержанием жиров ведет к увеличению экспрессии гена *GIP* и увеличению его концентрации в крови. На клеточном уровне активация рецептора к GIP на адипоците приводит к анаболическим эффектам, включая увеличение поступления глюкозы в ткани, активации липопротеинлипаз и синтез свободных жирных кислот.

Эти данные свидетельствуют, что GIP играет важную роль в жировом метаболизме. Исследование Е.А. Шестаковой показало достоверно значимо более высокие уровни GIP в группе пациентов с ИМТ \geq 35 кг/м² по сравнению с лицами с более низким ИМТ как натощак, так и после приема пищи. Также у лиц с инсулинорезистентностью (определенной по показателю НОМА-IR) секреция GIP была достоверно выше по сравнению с лицами без нее [13]. В нашем исследовании уровень GIP был в 1,53 раза выше у

пациентов с ИР по индексу TУG у пациентов с коронарным атеросклерозом, причем больше за счет подгруппы пациентов со стабильными бляшками.

Исследование О.Н. Ukkola и соавт. предполагает, что высокая концентрация РУУ в сыворотке крови натощак независимо связана с ожирением резистентностью к инсулину [14]. Связь между высоким РУУ и высоким уровнем инсулина была очевидна среди участников исследования как с сахарным диабетом 2-го типа, так и с нормальным уровнем глюкозы. Более ранние данные предполагали, что разные формы РУУ могут оказывать различное влияние на метаболизм инсулина [15]. Интересно, что низкий уровень РУУ в сыворотке крови был связан с резистентностью к инсулину у родственников первой степени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [16]. Может ли высокий уровень инсулина влиять на секрецию РУУ или секрецию других кишечных пептидов, оказывающих воздействие на концентрацию РУУ, остается неизвестным. В проведенном нами исследовании у пациентов с нестабильными бляшками с ИР по индексу TУG уровень РУУ был в 1,46 раз выше, чем у пациентов с нестабильными бляшками без ИР.

Адипсин образуется в процессе липолиза и приводит к увеличению чувства голода [17]. Сообщается, что адипсин выше у людей с ожирением. Кроме того, у людей с избыточной массой тела часто наблюдается повышение уровня адипсина [18]. Т. Ohtsuki и соавт. показали, что у пациентов с ИБС без ожирения выше уровень адипсина в сыворотке крови [19]. При этом уровень адипсина в крови у пациентов с ИБС значительно и положительно связан с частотой развития атеросклеротической бляшки

с тонкой покрывкой [20]. В проведенном исследовании у пациентов с ТУГ менее 4,49 уровень адипсина был выше у пациентов с нестабильными бляшками, чем у пациентов со стабильными бляшками, что может свидетельствовать об ассоциации адипсина с прогрессированием атеросклеротического очага.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин с коронарным атеросклерозом и ИР в крови отмечены более высокие уровни GIP в общей группе и PYY у пациентов с нестабильными АСБ. Уровень в крови адипсина более высокий у пациентов с нестабильными АСБ у пациентов без ИР.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S. et al. Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142–149. DOI: 10.14341/omet12707.
- Bays H.E., Jones P.H., Orringer C.E., Brown W.V., Jacobson T.A. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J. Clin. Lipidol*. 2016;10(1Suppl.):S1–43. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.002.
- Morales-Gurrola G., Simental-Mendía L.E., Castellanos-Juárez F.X., Salas-Pacheco J.M., Guerrero-Romero F. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in metabolically obese normal-weight subjects. *J. Endocrinol. Invest*. 2020;43(7):995–1000. DOI: 10.1007/s40618-020-01184-x.
- Garbuzova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Y.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V. et al. Adipokine-cytokine profile in patients with unstable atherosclerotic plaques and abdominal obesity. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(10):8937. DOI: 10.3390/ijms24108937.
- Waksman R., Seruys P.W., Schaar J. Handbook of the vulnerable plaque. 2nd ed. London, 2006;1–48. DOI: 10.3109/9781439804537.
- Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., Olivar L.C., Luzardo E., Navarro C. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017;6:1337. DOI: 10.12688/f1000research.12170.3.
- Yip R.G., Boylan M.O., Kieffer T.J., Wolfe M.M. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139(9):4004–4007. DOI: 10.1210/endo.139.9.6288.
- Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm. Metab. Res*. 2004;36(11-12):747–754. DOI: 10.1055/s-2004-826158.
- Meier J.J., Nauck M.A. Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;18(4):587–606. DOI: 10.1016/j.beem.2004.08.007.
- Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(1):16–19. DOI: 10.14341/omet2015116-19.
- Ukkola O.H., Puurunen V.P., Piira O.P., Niva J.T., Lepojärvi E.S., Tulppo M.P. et al. High serum fasting peptide YY (3-36) is associated with obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *Regul. Pept*. 2011;170(1-3):38–42. DOI: 10.1016/j.regpep.2011.05.006.
- Boey D., Sainsbury A., Herzog H. The role of peptide YY in regulating glucose homeostasis. *Peptides*. 2007;28(2):390–395. DOI: 10.1016/j.peptides.2006.07.031.
- Boey D., Heilbronn L., Sainsbury A., Laybutt R., Kriketos A., Herzog H. et al. Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Neuropeptides*. 2006;40(5):317–324. DOI: 10.1016/j.npep.2006.08.002.
- Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B., Kern M., Leibiger I.B., Moede T. et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*. 2014;158(1):41–53. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.005.
- Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. *Доклады Академии наук*. 2017;475(3):336–341. DOI: 10.7868/S0869565217210228.
- Ohtsuki T., Satoh K., Shimizu T., Ikeda S., Kikuchi N., Satoh T. et al. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc*. 2019;8(23):e013716. DOI: 10.1161/JAHA.119.013716.
- Sun R., Qiao Y., Yan G., Wang D., Zuo W., Ji Z. et al. Association between serum adipsin and plaque vulnerability determined by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *J. Thorac. Dis*. 2021;13(4):2414–2425. DOI: 10.21037/jtd-21-259.

Информация об авторах

Гарбузова Евгения Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, struikova.j@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-5316-4664

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, posova@211.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией лклинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Кургузов Алексей Витальевич – науч. сотрудник, центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск, aleksey_kurguzov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1345-2199>

Чернявский Александр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г.Новосибирск, amchern@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) **Гарбузова Евгения Витальевна**, stryukova.j@mail.ru

Поступила в редакцию 11.03.2024;
одобрена после рецензирования 04.04.2024;
принята к публикации 25.04.2024