

ЛЕПТИН КАК ИНДУКТОР ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Беспалова И.Д.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня лептина в сыворотке крови с маркерами системного воспаления и спонтанной продукцией цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме.

Материал и методы. Проведено исследование 50 пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с метаболическим синдромом. Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием, принятым в специализированной кардиологической клинике, определяли концентрацию маркеров системного воспаления и лептина в сыворотке крови, а также относительное содержание CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов и CD36⁺-моноцитов, уровень спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов и активных форм кислорода мононуклеарными лейкоцитами крови.

Результаты. Установлено, что больные гипертонической болезнью II стадии с метаболическим синдромом, имеющие гиперлептинемия, статистически значимо отличаются как большей активностью системного воспаления, так и имеют большее процентное содержание CD4⁺-лимфоцитов и более высокий уровень спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , -6, -8, фактора некроза опухоли α , MCP-1) и активных форм кислорода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром, гиперлептинемия, системное воспаление, цитокины, активные формы кислорода.

Введение

Среди причинных факторов высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в мире особое место занимает эпидемия метаболического синдрома (МС) – симптомокомплекса, объединившего в себе модифицируемые факторы риска развития и тяжелого течения ряда социально значимых заболеваний, способствующих также катастрофическому снижению качества жизни трудоспособного населения [1–8]. В качестве основного компонента МС большинством исследователей признается абдоминальное ожирение, в настоящее время подтверждена его значительная роль в патогенезе не только МС, но и заболеваний, с ним ассоциированных [1–9].

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, объединяющих висцеральное ожирение и

инсулинорезистентность, является хроническое субклиническое воспаление. Воспаление решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов [2, 5, 9, 10]. По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется большое количество биологически активных веществ, адипокинов, которые, попадая в кровь, реализуют свое системное действие [11]. Наиболее изученным специфическим для жировой ткани адипокином является лептин – гормон, основной эффект которого направлен на подавление аппетита и расход энергии в организме. Известно, что МС и ожирение сопровождаются гиперлептинемией и лептинорезистентностью, при этом доказано участие гиперлептинемии в механизмах инсулинорезистентности и артериальной гипертензии у тучных людей [11, 12]. Лептин способен вызывать множество потенциально атерогенных эффектов: индукцию эндотелиальной дисфункции, нарушение агрегации тромбоцитов, ми-

✉ *Беспалова Инна Давидовна*, тел. 8-903-953-1237; e-mail: innadave@mail2000.ru

грации, гипертрофии и пролиферации клеток сосудистых гладких мышц и др. [13].

Однако в клинической практике исследование в сыворотке крови концентрации лептина широко не используется и лечение пациентов с МС проводят сегодня без учета этого показателя, что отчасти можно объяснить отсутствием убедительных клинических данных о взаимосвязи гиперлептинемии с факторами воспаления и окислительного стресса.

Цель исследования – установить взаимосвязь уровня лептина в сыворотке крови с маркерами системного воспаления и спонтанной продукцией провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме.

Материал и методы

В амбулаторных условиях проведено одномоментное обследование 50 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (артериальное давление (АД) менее 180/110 мм рт. ст.) [14] в сочетании с метаболическим синдромом, диагностированными согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [6]. Средний возраст пациентов составил $(54,32 \pm 8,54)$ года. Абсолютное большинство пациентов представлено женщинами – 38 (76%). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (регистрационный № 1707).

Для оценки степени ожирения и характера распределения жира проведены измерения антропометрических параметров: массы тела (кг), роста (см), окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см). Также определяли индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) и индекс ОТ/ОБ.

В стандартных условиях измерялось АД (мм рт. ст.). На автоматическом биохимическом анализаторе ABX Pentra 400 (Франция) в сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТАГ), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию фибриногена в крови устанавливали хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «Технология-Стандарт», г. Барнаул). Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием сэндвич-метода (ELISA) с набором производства Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA

(Канада), инсулина с набором производства Monobind Inc. Insulin Test System (США) и неоптерина с набором производства IBL International GmbH. Neopterin ELISA (Германия) согласно рекомендациям производителей тест-систем. Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – HOMA). Значения индекса HOMA-IR более 2,77 соответствует ИР.

Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из сыворотки крови методом градиентного центрифугирования с использованием Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция) ($\rho = 1,077 \text{ г}/\text{см}^3$). Затем культивировали в полной культуральной среде (90% RPMI-1640 (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», г. Санкт-Петербург), 0,3 мг/мл L-глутамин) при температуре 37 °С и 5% CO₂ в течение суток [15].

Определение уровня экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺ и моноцитов CD36⁺ осуществляли с использованием соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранными CD-рецепторами в соответствии с инструкцией производителя МКАТ (Beckman Coulter, Франция и BD Biosciences, США), оценку спонтанной продукции АФК проводили с использованием красителя с заблокированной флуоресценцией – дихлорфлуоресцеина диацетата (ДХФ-ДА) (Sigma Aldrich, США). Оценку выше перечисленных показателей осуществляли методом проточной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения мононуклеарных лейкоцитов (*ex vivo*) и после инкубации в описанных выше условиях (*in vitro*). Готовые пробы анализировали с помощью лазерного проточного цитофлуориметра FACS Canto II (Becton Dickinson, США), определяли относительное содержание (%) клеток в гейтах лимфоцитов, положительных к CD4-PE, CD8-PE на FL2-канале, и в гейтах моноцитов, положительных к CD36-FITC на FL1-канале. Уровень АФК в клетке рассчитывали как отношение суммарной интенсивности свечения к количеству мононуклеарных лейкоцитов. Результаты исследования выражали в условных единицах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки представлены в виде *n* (число больных с данным признаком), количественные данные – в виде среднего значения *M* и стандартного отклонения *SD*, а при отсутствии нормального распределения переменных – в виде медианы *Me*, 25-го и 75-го перцентилей (*LQ*; *UQ*). Проверка нормальности распределения производилась методом Шапиро–Уилки. При сравнении двух групп использовали

непараметрический *U*-тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Силу связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали через коэффициент ранговой корреляции *r* Спирмена.

Результаты

Все участники исследования в зависимости от уровня лептинемии были разделены на две группы: 1-ю группу составили пациенты (12 человек) с нормативным уровнем концентрации лептина в сыворотке крови (для женщин не более 27,6 нг/мл и для мужчин не более 13,8 нг/мл), 2-ю группу составили пациенты (38 чело-

век) с гиперлептинемией (более 27,6 и 13,8 нг/мл соответственно) [16]. Представители обеих групп существенно не различались по возрасту, длительности артериальной гипертензии (АГ) и по проводимому лечению.

В табл. 1 приведен сравнительный анализ изучаемых клинико-лабораторных показателей в выделенных группах. Обнаружены статистически значимые различия по ряду показателей – маркеров МС (степени абдоминального ожирения, уровню систолического артериального давления (САД), концентрации инсулина и индексу НОМА-IR, характеризующему степень инсулинорезистентности, и концентрации СРБ).

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группах пациентов с разным уровнем концентрации лептина в сыворотке крови (Me (LQ; UQ))			
Показатель	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 38)	<i>p</i>
Масса тела, кг	72,68 (69,05; 81,50)	94,07 (80,00; 106,00)	0,0007
ИМТ, кг/м ²	28,54 (26,25; 30,69)	34,18 (30,80; 38,40)	0,0003
ОТ, см	91,92 (85,50; 97,50)	106,18 (96,00; 113,00)	0,0024
ОБ, см	102,83 (100,00; 109,50)	116,73 (110,00; 121,00)	0,0017
ОТ/ОБ	0,89 (0,87; 0,92)	0,92 (0,85; 0,98)	0,1557
САД, мм рт. ст.	131 (120; 140)	144 (130; 150)	0,0368
ДАД, мм рт. ст.	78 (70; 80)	86 (80; 90)	0,0737
Глюкоза, ммоль/л	5,17 (4,70; 5,37)	6,2 (5,1; 6,3)	0,0832
ОХС, ммоль/л	5,46 (4,09; 6,46)	5,76 (5,15; 6,20)	0,2608
ТАГ, ммоль/л	1,64 (0,88; 1,78)	1,91 (1,10; 2,19)	0,1118
ЛПНП, ммоль/л	3,67 (2,4; 4,52)	4,10 (3,20; 4,89)	0,3943
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,09; 1,58)	1,40 (1,18; 1,61)	0,6333
МК, ммоль/л	258,17 (218,50; 312,50)	282,98 (212,00; 330,00)	0,6496
Фибриноген, г/л	3,82 (3,21; 4,50)	3,62 (3,00; 4,35)	0,8451
Неоптерин, нмоль/л	6,40 (3,79; 6,96)	6,40 (3,64; 8,15)	0,8826
СРБ, мг/л	4,27 (0,08; 6,19)	6,20 (0,91; 8,67)	0,0301
Инсулин, мкМЕД/мл	10,90 (7,34; 13,49)	19,05 (11,23; 23,23)	0,0038
НОМА-IR	2,50 (1,59; 3,29)	5,24 (2,54; 6,50)	0,0019

Примечание. Группа 1 – пациенты без гиперлептинемии; группа 2 – пациенты с гиперлептинемией; *p* – статистическая значимость межгрупповых различий; ООЖТ – общий объем жировой ткани, ОБЖТ – объем висцеральной жировой ткани; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи (<i>r</i>) между концентрацией лептина в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями МС, а также маркерами системного воспаления у больных ГБ		
Корреляционная взаимосвязь	<i>r</i>	<i>p</i>
Лептин – возраст	0,422	<0,05
Лептин – масса тела	0,587	<0,05
Лептин – ИМТ	0,682	<0,05
Лептин – ОТ	0,589	<0,05
Лептин – ОБ	0,660	<0,05
Лептин – ОТ/ОБ	0,319	<0,05
Лептин – САД	0,552	<0,05
Лептин – ТАГ	0,405	<0,05
Лептин – ЛПНП	0,345	<0,05
Лептин – инсулин	0,403	<0,05
Лептин – НОМА-IR	0,398	<0,05
Лептин – СРБ	0,540	<0,05

Лептин – фибриноген	0,328	<0,05
Лептин – неоптерин	0,382	<0,05

Корреляционный анализ позволил установить положительные взаимосвязи концентрации лептина не только с основными клинико-лабораторными показателями МС, но и со всеми изучаемыми маркерами системного воспаления (табл. 2).

Важнейшей особенностью адаптивной системы иммунитета является избирательное вовлечение в иммунный ответ иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецепторы к определенным антигенным детерминантам. В связи с этим определяли субпопуляционный состав мононуклеарных лейкоцитов. Установлено, что относительное содержание CD4⁺-лимфоцитов (*in vitro*) статистически значимо выше в

группе пациентов с гиперлептинемией (группа 2), хотя медиана этого показателя в обеих группах не пре-

вышает нормальных значений (табл. 3) [17].

Таблица 3

Сравнительный анализ содержания цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов в группах пациентов с МС с разным уровнем концентрации лептина в сыворотке крови (<i>Me (LQ; UQ)</i>)			
Показатель	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 38)	p
IL-1 β , пг/мл	60,56 (18,60; 146,60)	129,80 (102,81; 186,05)	0,00761
IL-2, пг/мл	0 (0; 0,53)	0,60 (0; 1,73)	0,15538
IL-4, пг/мл	1,41 (0,37; 2,45)	1,30 (0,59; 1,93)	0,87135
IL-6, пг/мл	110,5 (34,3; 340,5)	357,0 (338,0; 375,4)	0,00431
IL-8, пг/мл	229,5 (211,9; 250,2)	259,6 (235,7; 283,9)	0,04912
IL-10, пг/мл	31,83 (20,67; 40,67)	34,33 (11,35; 121,10)	0,67111
INF- γ , пг/мл	10,40 (5,07; 13,33)	12,14 (7,47; 14,93)	0,27515
TNF- α , пг/мл	25,07 (3,86; 42,20)	73,09 (39,26; 133,00)	0,00882
MCP-1, пг/мл	464,8 (248; 1754)	2044,0 (989,5; 2231,0)	0,02918
CD4 ⁺ -лимфоциты <i>ex vivo</i> , %	40,15 (35,30; 44,60)	50,15 (37,60; 58,20)	0,06141
CD4 ⁺ -лимфоциты <i>in vitro</i> , %	37,20 (33,75; 44,10)	48,45 (37,60; 58,50)	0,01349
CD8 ⁺ -лимфоциты <i>ex vivo</i> , %	36,45 (25,40; 38,20)	33,3 (30,5; 38,6)	0,82303
CD8 ⁺ -лимфоциты <i>in vitro</i> , %	42,5 (30,7; 43,7)	39,95 (32,10; 44,80)	0,93084
CD36 ⁺ -моноциты <i>in vitro</i> , %	98,10 (96,15; 98,85)	98,55 (97,00; 99,20)	0,59075
Уровень АФК <i>ex vivo</i> , усл. ед.:			
лимфоциты	0,098 (0,098; 0,156)	0,256 (0,161; 0,659)	0,06846
моноциты	0,517 (0,468; 0,555)	1,016 (0,812; 2,230)	0,02697
Уровень АФК <i>in vitro</i> , усл. ед.:			
лимфоциты	0,111 (0,086; 0,120)	0,254 (0,137; 0,455)	0,00000
моноциты	0,599 (0,477; 0,942)	1,385 (1,095; 3,372)	0,00008

Примечание. p – статистическая значимость межгрупповых различий.

Известно, что при воспалении усиление свободно-радикального окисления сопровождается увеличением выработки АФК, играющих важную роль в регуляции сигнальных систем клетки [18]. Для того чтобы оценить функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов, определяли уровень спонтанной продукции АФК лимфоцитами и моноцитами крови у пациентов с МС с разным уровнем лептина в сыворотке крови и уровень спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

Обнаружено статистически значимое преобладание концентрации целого ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , -6, -8 (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора некроза опухолей α (TNF- α), MCP-1) в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов в группе пациентов с гиперлептинемией, что согласуется с точкой зрения о способности лептина стимулировать клеточный иммунитет и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов [11]. Эта точка зрения подтверждается и корреляционным анализом, который позволил установить положительную взаимосвязь уровня лептина в сыворотке крови с концентрацией TNF- α ($r = 0,415$; $p < 0,05$) и MCP-1 ($r = 0,325$; $p < 0,05$) в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов.

Установлено также, что уровень спонтанной продукции АФК как моноцитами, так и лимфоцитами у пациентов группы с гиперлептинемией *in vitro* был выше ($p < 0,05$), чем в группе 1. При этом в обеих группах

уровень спонтанной продукции АФК моноцитами был существенно выше, чем лимфоцитами.

Статистически значимые различия по уровню экспрессии CD4⁺-лимфоцитов и спонтанной продукции АФК и моноцитами и лимфоцитами в группах, выделенных в зависимости от уровня лептина в сыворотке крови, также свидетельствуют о стимулирующем влиянии последнего на иммунокомпетентные клетки и характеризует вклад жировой ткани в системный воспалительный ответ.

Корреляционный анализ применяли также для исследования взаимосвязи относительного содержания изучаемых популяций мононуклеарных лейкоцитов с уровнем спонтанной продукции АФК. Обнаружены следующие положительные корреляции: между относительным содержанием CD4⁺-лимфоцитов и уровнем спонтанной продукции АФК лимфоцитами *ex vivo* ($r = 0,476$; $p < 0,05$) и *in vitro* ($r = 0,315$; $p < 0,05$), между относительным содержанием CD36⁺-моноцитов и уровнем спонтанной продукции АФК моноцитами *in vitro* ($r = 0,241$; $p < 0,05$). Данные результаты свидетельствуют о том, что CD4⁺-лимфоциты и CD36⁺-моноциты крови ответственны за повышенный уровень спонтанной продукции АФК у пациентов.

Обсуждение

Патогенез воспаления при абдоминальном ожирении и МС сложен, и в его формировании значительное

участие принимает жировая ткань, синтезирующая большое количество адипокинов, среди которых заслуженное внимание уделяется лептину. Известно, что лептин стимулирует активацию симпатoadреналовой системы, которая лежит в основе инсулинорезистентности и АГ [11, 16], что согласуется с данными о взаимосвязи гиперлептинемии с САД и инсулинорезистентностью (см. табл. 2). Состояние инсулинорезистентности способствует снижению концентрации лептиновых рецепторов и повышению уровня лептина в крови. В таких условиях развивается трансформация эффектов лептина: он активирует воспаление, стимулирует кальцификацию сосудов, инициирует окислительный стресс, повышает тонус симпатической нервной системы, изменяет цитокиновую регуляцию, что играет важную роль в патогенезе воспалительных поражений [19]. Структурные особенности лептина позволяют отнести его к семейству провоспалительных цитокинов – белков, поддерживающих воспаление. На гуморальном уровне лептин стимулирует продукцию ряда провоспалительных цитокинов, которые способствуют синтезу в печени белков острой фазы. Данные иммунологические нарушения, обусловленные повышенным уровнем лептина и некоторых других цитокинов в крови, позволяют рассматривать ожирение как хроническое воспалительное заболевание [9, 12].

Этому положению соответствуют установленные положительные взаимосвязи уровня лептина с маркерами системного воспаления (СРБ, неоптерин, фибриноген) (см. табл. 2), с уровнем спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами провоспалительных цитокинов (TNF- α и MCP-1), а также данные о статистически значимом преобладании концентраций ряда провоспалительных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов, количества CD4⁺-лимфоцитов в крови и уровня спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с МС в сочетании с гиперлептинемией (табл. 3).

Заключение

Таким образом, гиперлептинемия – это не только симптом, характеризующий функциональное состояние жировой ткани и лежащий в основе развития АГ и других компонентов МС, но и состояние, патогенетически взаимосвязанное с системным воспалительным ответом. Учитывая результаты исследования и данные литературы, лептин можно рассматривать в качестве индуктора воспаления и окислительного стресса при изучаемом патологическом процессе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Фе-

деральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 8601) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А), Совета по грантам при Президенте Российской Федерации, № НШ-4184.2014.7”.

Литература

1. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 4. С. 304–309.
2. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // Бюл. сиб. медицины. 2012. Т. 11, № 6. С. 17–20.
3. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19, № 2. С. 125–131.
4. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // Терапевт. арх. 2012. № 12. С. 18–22.
5. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М: Мед. информ. агентство, 2010. 144 с.
6. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: Доктор.Ру, 2010. 18 с.
7. Mottillo S., Fillion K.B., Genest J. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 56, № 14. P. 1113–1132.
8. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology // Nutr. Clin. Pract. 2009. V. 24, № 5. P. 560–577.
9. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. № 2. С. 5–9.
10. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Ткалич Л.М., Милованова Т.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением // Терапевт. арх. 2013. № 10. С. 29–33.
11. Дранкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические эффекты // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17, № 3. С. 203–208.
12. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 1. С. 38–44.
13. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // Atherosclerosis. 2006. V. 189, № 1. P. 47–60.
14. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов. М., 2008. 186 с.
15. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. Стандартизация иммунофенотипирования крови и костного мозга человека // Клинич. лаб. диагностика. 2002. № 1. С. 44–

- 50.
16. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. 2009. Т. 88, № 6. С. 6–13.
17. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 320.
18. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Кайгородова Е.В., Чечина О.Е., Соколович Е.Г., Новицкий В.В. Состояние системы MAP-киназ JNK и P38 в мононуклеарных лейкоцитах крови при воспалении // Мед. иммунология. 2009. Т. 11, № 6. С. 515–522.
19. Клебанова Е.М., Балаболкина М.И. Гормоны жировой ткани и роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Лечащий врач. 2010. № 11. С. 12–16.

Поступила в редакцию 20.11.2013 г.

Утверждена к печати 24.01.2014 г.

Беспалова Инна Давидовна (✉) – канд. мед. наук, зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Беспалова Инна Давидовна, тел. 8-903-953-1237; e-mail: innadave@mail2000.ru

LEPTIN AS AN INDUCER OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS BY METABOLIC SYNDROME

Bespalova I.D.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Object of research: to explore the relationship of leptin level in blood serum with markers of systemic inflammation and spontaneous production of cytokines and reactive oxygen species by blood mononuclear leukocytes at metabolic syndrome.

Material and methods. We conducted a study of 50 patients with essential hypertension stage II in conjunction with the metabolic syndrome. Along with a complete clinical, laboratory and instrumental examination adopted in specialized cardiological clinic, were determined the concentration of markers of systemic inflammation and leptin in blood serum, as well as the relative abundance of the surface markers CD4⁺, CD8⁺-lymphocytes and CD36⁺-monocytes, the level of spontaneous production of pro- and anti-inflammatory cytokines and active oxygen species by blood mononuclear leukocytes.

Results. It was found that patients with essential hypertension stage II with the MS having hyperleptinemia statistically significantly differ both as greater activity of systemic inflammation, and have a greater percentage of CD4⁺-lymphocytes and a higher level of spontaneous production of blood mononuclear leukocytes a number of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1) and reactive oxygen species.

KEY WORDS: metabolic syndrome, hyperleptinemia, systemic inflammation, cytokines, reactive oxygen species.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 20–26

References

1. Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. The quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertension*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 304–309 (in Russian).
2. Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V. Quality of life in patients with coronary heart disease: the relationship with the components of the metabolic syndrome and markers of systemic inflammation. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, no. 6, pp. 17–20 (in Russian).
3. Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Ryazantseva N.V., Medyantsev Yu.A., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. The Effect of the 8-week treatment with atorvastatin on Quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertension*, 2013, vol. 19, no. 2, pp. 125–131 (in Russian).
4. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Bespalova I.D., Kamaev D.Yu., Kalyuzhina Ye.V. Quality of life in patients with coronary heart disease associated with the metabolic syndrome: results of the factor analysis. *Therapeutic Archive*, 2012, no. 12, pp. 18–22 (in Russian).
5. Makolkin V.I. *The metabolic syndrome*. Moscow, Med. in-

- form. agentstvo Publ., 2010. 144 p (in Russian).
6. Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.Ye. Recommendations of the experts of the All-Russian Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (second revision). Moscow, Doctor. Ru, 2010. 18 p. (in Russian).
 7. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 56, no. 14. pp. 1113–1132.
 8. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.*, 2009, vol. 24, no. 5. pp. 560–577.
 9. Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanas'eva D.S., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and its associated diseases. *The Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2013, no. 2, pp. 5–9 (in Russian).
 10. Kalyuzhin V.V., Sibireva O.F., Bespalova I.D., Kalyuzhina Ye.V., Tkalich L.M., Milovanova T.A., Osikhov I.A., Murashev B.Yu. Prothrombotic state of patients with metabolic syndrome: association with inflammation. *Therapeutic Archive*, 2013, no. 10, pp. 29–33 (in Russian).
 11. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O. Adipokines and cardiovascular diseases: impact on pathogenesis and therapeutic perspectives. *Hypertension*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 203–208 (in Russian).
 12. Shvarts V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problems of Endocrinology*. 2009, vol. 55, no. 1, pp. 38–44 (in Russian).
 13. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2006, vol. 189, no 1, pp. 47–60.
 14. ESC Committee for Practice Guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. 2008. 186 p. (in Russian).
 15. Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.N. Standardization of immunophenotyping of human blood and bone marrow. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 1, pp. 44–50 (in Russian).
 16. Minyaylova N.N., Sundukova E.L., Rovda Yu.I. Hyperleptinemia and its clinical association with metabolic syndrome, insulin resistance in children and adolescents. *Pediatrics*, 2009, vol. 88, no. 6, pp. 6–13 (in Russian).
 17. Chaitov R.M. *Immunology: textbook for medical students*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2006. С. 320 (in Russian).
 18. Chasovskikh N.Yu., Ryazantseva N.V., Kaygorodova Ye.V., Chechina O.Ye., Sokolovich Ye.G., Novitskiy V.V. Condition system of MAP kinases JNK and p38 in mononuclear blood leukocytes in inflammation. *Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 6, pp. 515–522 (in Russian).
 19. Klebanova Ye.M., Balabolkina M.I. Hormones of adipose tissue and its role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *The Attending Physician*, 2010, no. 11, pp. 12–16 (in Russian).

Bespalova Inna D. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Bespalova Inna D.**, Ph. +7-903-953-1237; e-mail: innadave@mail2000.ru