

Распространенность некоторых терапевтических заболеваний в зависимости от уровней адипокинов у людей до 45 лет

Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Худякова А.Д., Садовский Е.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.

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

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить встречаемость некоторых распространенных терапевтических заболеваний у молодых людей трудоспособного и детородного возраста в зависимости от уровней адипокинов.

Материалы и методы. В исследование включено 1 340 человек в возрасте 25–44 лет. Методом мультиплексного анализа определены уровни лептина, адипонектина, адипина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина. Изучены: гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (гиперХС-ЛНП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), почечная дисфункция (ПД), хронический бронхит (ХБ).

Результаты. С увеличением уровня адипонектина распространенность определенной ИБС возрастает в 8,6 раз. Самый высокий квартиль уровня адипина характеризуется увеличением распространенности гиперХС-ЛНП на 12,9%, АГ на 3,9% и ПД на 17,9%. Квартили липокалина-2 показали более высокую распространенность гиперХС-ЛНП, АГ и ПД в Q_4 по сравнению с Q_1 . Распространенность ХБ ассоциирована со снижением уровня липокалина-2 и выше в Q_1 на 35,9%, в сравнении с Q_4 . В квартилях ИАП-1 встречаемость СД2 и гиперХС-ЛНП в 2 и 1,5 раза соответственно выше, а ПД в 2,5 раза ниже в Q_4 , чем в Q_1 . В квартилях резистина на 13–38% увеличивается распространенность гиперХС-ЛНП, АГ, ПД. На 20% снижается распространенность хронического бронхита в Q_4 по сравнению с Q_1 . Встречаемость гиперХС-ЛНП и ПД была выше в Q_4 лептина.

Заключение. Результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе эффектов адипокинов, что позволит найти комбинированный подход, направленный на восстановление нормальных физиологических уровней адипокинов. Это может дать положительный эффект при изученных терапевтических заболеваниях.

Ключевые слова: терапевтические заболевания, адипокины, адипонектин, липокалин-2, резистин

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (№ 122031700094-5_) и при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (№ 21-15-00022).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 16 от 26.11.2019).

Для цитирования: Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Худякова А.Д., Садовский Е.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Распространенность некоторых терапевтических

Prevalence of some internal diseases depending on the adipokine level in people under 45 years of age

Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Khudyakova A.D., Sadovski E.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I.

*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, Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim was to study the prevalence of some common internal diseases in young people of working and childbearing age, depending on the levels of adipokines.

Materials and methods. The study included 1,340 people aged 25–44 years. The levels of leptin, adiponectin, adipisin, lipocalin-2, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and resistin were determined by the multiplex analysis. Low-density lipoprotein hypercholesterolemia (LDL hypercholesterolemia), coronary artery disease (CAD), type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension (AH), renal dysfunction (RD), and chronic bronchitis (CB) were studied.

Results. With an increase in the level of adiponectin, the prevalence of CAD increased by 8.6 times. The highest quartile of the adipisin level was characterized by an increase in the prevalence of LDL hypercholesterolemia by 12.9%, AH by 3.9%, and RD by 17.9%. The quartiles of lipocalin-2 showed higher prevalence of LDL hypercholesterolemia, AH, and RD in Q_4 compared to Q_1 . The prevalence of CB was associated with a decrease in the level of lipocalin-2 and was higher by 35.9% within Q_1 compared to Q_4 . In the quartiles of PAI-1, the prevalence of T2DM and LDL hypercholesterolemia was 2 and 1.5 times higher, respectively, and the prevalence of RD was 2.5 times lower in Q_4 than in Q_1 . In quartiles of resistin, the prevalence of LDL hypercholesterolemia, AH, and RD increased by 13–38%, while the prevalence of CB decreased by 20% in Q_4 , compared to Q_1 . The prevalence of LDL hypercholesterolemia and RD was higher within Q_4 of leptin.

Conclusion. The results indicate the need for further research aimed at studying the molecular mechanisms underlying the effects of adipokines. This will allow to find a combined approach to restoring normal physiological levels of adipokines, which can have a positive effect in the studied internal diseases.

Keywords: internal diseases, adipokines, adiponectin, lipocalin-2, resistin

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

Source of financing. The article was written within the state assignment “Epidemiological monitoring of the population’s health and study of molecular genetic and molecular biological mechanisms underlying the development of common internal diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention, and treatment” (No. 122031700094-5_) and funded by the Russian Science Foundation grant (No. 21-15-00022).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study and to personal data processing. The study was approved by the local Ethics Committee at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 16 of 26.11.2019).

For citation: Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Khudyakova A.D., Sadovski E.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Prevalence of some internal diseases depending on the adipokine level in people under 45 years of age. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):48–56. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-48-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Адипокины являются важными циркулирующими биомолекулами, опосредующими межтканевые взаимодействия по всему организму и, таким образом, играющими ключевую роль в поддержании эндокринного гомеостаза. Наиболее исследованными адипокинами являются адипонектин, лептин, резистин, хемотаксический белок 1, интерлейкин (IL) 6, IL-1 β , IL-10. Адипокины участвуют в различных функциях и могут влиять на множество процессов, включая модуляцию энергии и аппетита, метаболизм липидов и глюкозы, функции инсулина и эндотелиальных клеток, воспаление и т.д. [1].

К настоящему времени выявлены многочисленные ассоциации адипокинов с широко распространенными неинфекционными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальную гипертензию и другие [2, 3], хотя функции и молекулярные механизмы, лежащие в основе эффектов адипокинов, до конца не выяснены. Целью нашего исследования было изучить встречаемость некоторых распространенных терапевтических заболеваний у молодых людей трудоспособного и детородного возраста в зависимости от уровней адипокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2017 гг. в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Для построения выборки была использована база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Новосибирской области, откуда с помощью генератора случайных чисел были отобраны лица обоего пола в возрасте 25–44 лет. За весь период в рамках одноmomentного популяционного скрининга было обследовано 1 512 человек, забран биологический материал, создана база данных.

Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 16 от 26.11.2019). В данное исследование включены 1 340 человек (618 мужчин, 720 женщин) – все лица, у которых на момент проведения исследования в биобанке НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН имелись образцы биологического материала. Два человека не заполнили анкету, включающую демографические и социальные данные, но их сыворотка была включена в работу.

Клиническое обследование пациентов проводили в ФГБУ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. В программу обследования входили: сбор демографических и социальных данных, опрос о привычке курения, двухкратное измерение артериального давления (АД), спирометрия, антропометрия (измерение роста, массы тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)), функциональные обследования и др.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы энзиматическим методом с использованием набор реагентов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Финляндия). Вычисление значений концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) проводили по формуле Фридвальда. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови натощак (ГПН) осуществлялся по формуле (EASD, 2005 г.): ГПН (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Методом мультиплексного анализа с использованием наборов реагентов Human Metabolic Hormone V3 (США) и Human Adipokine Panel 1 (США) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (США) определяли уровни лептина, адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина. Концентрации выражены в нг/мл для липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина и резистина, в мкг/мл – для адипонектина и адипсина.

Гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (гиперХС-ЛНП) устанавливалась при уровне ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л [4]. Диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) (по эпидемиологическим критериям – «Определенная ИБС») ставился при наличии следующих критериев: перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (электрокардиография, ЭКГ), стенокардия напряжения (опросник Роуза), ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма и проводимости (ЭКГ). Сахарный диабет 2-го типа устанавливали при наличии уровня глюкозы плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л [5]. Артериальная гипертензия (АГ) констатировалась при среднем систолическом АД (САД) больше 140 мм рт. ст. и (или) диастолическом АД (ДАД) больше 90 мм рт. ст. согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 г. [6]. Наличие почечной дисфункции регистрировалось при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 см². Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД–ЕРІ. Диагноз «хронический бронхит» (ХБ) устанавлива-

ли на основании анамнеза: кашель с выделением мокроты в течение 3 мес в году и чаще на протяжении 2 лет и более, отсутствие признаков бронхиальной обструкции [7].

Исходные клинико-анамнестическая и биохимическая характеристики исследуемой выборки обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая и биохимическая характеристики исследуемой выборки, $Me [Q_1; Q_4]$	
Показатель	Значение
Возраст, лет	37,08 [31,5; 41,83]
САД, мм рт. ст.	120,0 [110,5; 130,0]
ДАД, мм рт. ст.	78,5 [71,6; 87,0]
ИМТ	25,23 [22,16; 29,14]
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,73 [5,31; 6,04]
ОХС, ммоль/л	4,99 [4,32; 5,68]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,29 [1,09; 1,50]
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,15 [2,51; 3,76]
ТГ, ммоль/л	0,97 [0,69; 1,44]
Креатинин, мкмоль/л	74,0 [67,0; 82,0]
СКФ	101,37 [90,36; 110,05]

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 20.0. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_4]$. Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимым различие считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни изучаемых адипокинов представлены в табл. 2. В исследуемой выборке ($n = 1\ 340$) сывороточные концентрации адипонектина, адипсина, липокалина-2, ИАП-1, резистина и лептина были измеримы в 58, 82, 98, 61, 77 и 98% образцов соответственно, что связано с получением в некоторых пробах слишком низких уровней, не позволяющих обнаружить данный биомаркер.

Для изучения распространенности терапевтических заболеваний в зависимости от концентраций в крови изучаемых адипокинов вся популяционная выборка была распределена на квартили на основе содержания изучаемых показателей (табл. 2).

Таблица 2

Уровни изучаемых адипокинов в квартилях, $Me [Q_1; Q_4]$						
Параметр	Адипонектин, мкг/мл	Адипсин, мкг/мл	Липокалин-2, нг/мл	ИАП-1, нг/мл	Резистин, нг/мл	Лептин, нг/мл
Вся выборка	37,14 [25,78; 114,47]	11,69 [7,59; 14,1]	385,69 [198,36; 1133,02]	21,66 [13,18; 32,41]	152,84 [25,74; 596,22]	4524,61 [1743,14; 8513,13]
Q_1	16,1 [11,18; 22,31]	4,35 [2,79; 6,04]	125,7 [82,46; 166,44]	9,41 [6,27; 11,10]	13,93 [6,74; 19,57]	959,23 [435,82; 1299,6]
Q_2	32,15 [28,06; 34,21]	9,75 [8,81; 10,55]	297,62 [242,92; 343,81]	17,85 [15,95; 19,71]	51,98 [35,13; 101,08]	2994,16 [2123,5; 3793,3]
Q_3	54,19 [41,04; 98,83]	13,03 [12,42; 13,50]	668,27 [503,57; 976,42]	26,25 [23,81; 29,43]	502,83 [414,56; 551,92]	6280,95 [5375,41; 7112,79]
Q_4	174,15 [138,79; 241,29]	16,41 [14,85; 25,31]	1475,33 [1281,55; 1744,59]	44,70 [37,61; 58,99]	688,98 [639,61; 764,34]	15961,62 [10847,2; 19819,06]

Распространенность изучаемых заболеваний в квартилях адипоцитокінов представлена в табл. 3. Результаты исследования показали, что с увеличением уровня адипонектина распространенность определенной ИБС возрастает в 8,6 раза.

Самый высокий квартиль уровня адипсина характеризуется увеличением распространенности гиперХС-ЛНП на 12,9%, АГ на 3,9% и почечной дисфункции на 17,9%. Анализ квартилей по уровню

липокалина-2 показал более высокую распространенность гиперХС-ЛНП, АГ и почечной дисфункции в Q_4 по сравнению с Q_1 . Распространенность хронического бронхита ассоциирована со снижением уровня липокалина-2 и выше в Q_1 на 35,9% в сравнении с Q_4 . В квартилях ИАП-1 встречаемость СД2 и гиперХС-ЛНП в 2 и 1,5 раза соответственно выше, а почечной дисфункции в 2,5 раза ниже в Q_4 , чем в Q_1 .

Таблица 3

Распространенность изучаемых заболеваний в квартилях адипоцитокинов, %			
Группа	Q_1	Q_4	p
Адипонектин			
ГиперХС-ЛНП	58,1	59,7	0,940
ИБС	0,5	4,3	0,050
СД2	46,7	36,0	0,867
ХБ	55,6	66,7	0,529
АГ	9,9	8,3	0,312
Почечная дисфункция	22,4	22,4	0,276
Адипсин			
ГиперХС-ЛНП	48,7	61,6	0,009
ИБС	1,1	2,3	0,490
СД2	31,3	35,1	0,968
Бронхит	50,0	56,9	0,230
АГ	5,6	9,5	<0,0001
Почечная дисфункция	17,2	35,1	<0,0001
Липокалин-2			
ГиперХС-ЛНП	48,1	61,0	0,005
ИБС	1,0	1,9	0,516
СД2	37,5	30,0	0,958
Бронхит	40,9	5,0	<0,0001
АГ	3,7	11,6	0,001
Почечная дисфункция	12,2	24,0	<0,0001
ИАП-1			
ГиперХС-ЛНП	44,1	58,9	0,012
ИБС	1,0	0,0	0,075
СД2	30,0	64,3	0,043
Бронхит	57,1	56,5	0,564
АГ	4,9	5,9	0,696
Почечная дисфункция	20,6	8,0	0,010
Резистин			
ГиперХС-ЛНП	48,0	61,3	0,010
ИБС	0,8	3,3	0,180
СД2	40,0	31,0	0,808
Бронхит	20,0	0	0,001
АГ	1,2	14,1	<0,0001
Почечная дисфункция	3,4	41,2	<0,0001
Лептин			
ГиперХС-ЛНП	50,9	59,5	0,038
ИБС	2,2	2,2	0,881
СД2	18,8	48,1	0,108
Бронхит	41,7	57,9	0,536
АГ	6,4	10,1	0,394
Почечная дисфункция	14,0	31,3	<0,0001

Примечание. ГиперХС-ЛНП – гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ХБ – хронический бронхит, АГ – артериальная гипертензия.

При рассмотрении квартилей резистина наблюдается увеличение на 13–38% распространенности гиперХС-ЛНП, АГ, почечной дисфункции и снижение на 20% хронического бронхита в Q_4 по сравнению с Q_1 . Анализ квартилей лептина показал статистически значимые изменения в распространенности только

гиперХС-ЛНП и почечной дисфункции. Встречаемость данных заболеваний была выше в Q_4 .

ОБСУЖДЕНИЕ

Адипокины в сыворотке крови человека обнаруживаются в широком динамическом диапазоне – от пг/мл до мкг/мл. Изменения экспрессии и секреции адипокинов коррелируют с такими терапевтическими заболеваниями, как СД2, гипертония, ХБ и сердечно-сосудистые заболевания, которые представляют собой серьезную проблему для здоровья во всем мире.

Адипонектин секретируется главным образом жировой тканью и существует в клетках и плазме в трех основных формах: низкомолекулярный тример, среднемолекулярный гексамер и высокомолекулярный мультимер (НМВ), который является основной биоактивной изоформой, способствующей его инсулин-сенситизирующему и сердечно-сосудистому защитному эффектам [8].

Исследования показывают, что уровни адипонектина в плазме снижаются у пациентов с ожирением [9], СД2 [10, 11], атеросклерозом [12] и гипертонией [13]. Наряду с обратной зависимостью от общей массы жировой ткани, секреция адипонектина также регулируется качеством жировой ткани [9]. Метаболически здоровые, но страдающие ожирением люди, как правило, имеют более высокие уровни адипонектина по сравнению с нездоровыми с аналогичным количеством жировой ткани [14]. Кроме того, неорганизованное образование изоформ адипонектина может быть связано с кардиометаболическими нарушениями. У пациентов с ИБС наблюдается более низкая доля мультимера НМВ в отличие от более высокой тримерной формы. Аналогично только адипонектин НМВ повышается после снижения массы тела у пациентов с ожирением [15]. Работы ряда исследователей показали, что высокие уровни адипонектина связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми и другими метаболическими исходами [16–18]. Наше исследование показало, что в квартале с высоким уровнем адипонектина встречаемость ИБС статистически значимо выше.

Лептин синтезируется преимущественно жировой тканью и в небольшом количестве слизистой дна желудка. Структура лептина сходна по своему строению с провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Лептин опосредует свои эффекты, связываясь со специфическими рецепторами (ObR), экспрессируемыми в головном мозге, а также в периферических тканях (нервной ткани, печени, поджелудочной железе, сердце и кишечнике). Главным

органом-мишенью лептина служит дугообразное ядро гипоталамуса, которое имеет важную роль в регулировании аппетита и энергетического гомеостаза. Лептин подавляет потребление пищи и способствует расходованию энергии. Независимо от этих эффектов, лептин улучшает чувствительность периферических тканей (печени и скелетных мышц) к инсулину и модулирует функцию β -клеток поджелудочной железы. В большинстве случаев у лиц с ожирением, несмотря на высокий уровень циркулирующего в кровеносном русле лептина, не происходит снижение массы тела, что отражает наличие лептинорезистентности [19].

Известно, что многие факторы, такие как свободные жирные кислоты, эстроген, фактор некроза опухоли-альфа или нарушение почечного клиренса, стимулируют секрецию лептина [20]. В нашем исследовании в квартиле с высоким уровнем лептина встречаемость лиц с почечной дисфункцией (СКФ < 90) выше в 2 раза в сравнении с квартилем низких значений лептина. Так, уровни циркулирующего лептина повышены на ранних стадиях ХБП [21] и увеличиваются с прогрессированием заболевания [22].

Адипсин, также называемый фактором комплемента D, в основном секретируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами. Адипсин поддерживает гомеостаз жировой ткани и увеличивает секрецию инсулина в ответ на глюкозу. Исследования показывают, что при наличии СД2 отмечается снижение уровня адипсина и существует независимая отрицательная связь между адипсином и НОМА-IR [23]. Работы других авторов указывают на прямую взаимосвязь между ожирением, жировой тканью и адипсином [24]. В нашем исследовании встречаемость СД2 типа в зависимости от уровня адипсина в Q_1 и Q_4 не отличалась.

Адипсин связан с различными патофизиологическими процессами, лежащими в основе атеросклероза, включая воспаление низкой степени выраженности, эндотелиальную дисфункцию и липидный обмен [25, 26]. Изучение распространенности АГ в зависимости от уровня адипсина выявило статистически значимое повышение встречаемости АГ в квартиле с высокими значениями данного адипокина. Что касается связи адипсина с нарушениями липидного обмена, то в нашем исследовании встречаемость гиперХС-ЛНП была выше в квартиле с наибольшими показателями адипсина. Встречаемость почечной дисфункции в 2 раза выше в квартиле с наибольшими показателями адипсина, что может быть связано с активацией альтернативного пути комплемента у пациентов с ХБП [27].

Липокалин-2 представляет собой секретируемый гликопротеин, участвующий в широком спектре патофизиологических процессов и энергетического метаболизма. Некоторые исследователи рассматривают липокалин-2 как биомаркер кардиометаболических и хронических заболеваний почек [28–30], хотя имеются противоречивые сообщения об использовании этой молекулы в качестве биомаркера для ранней диагностики или прогноза данных заболеваний [31, 32]. В нашем исследовании распространенность гиперХС-ЛПН, АГ и почечной дисфункции была ассоциирована с высокими уровнями липокалина-2, а распространенность хронического бронхита – со снижением уровня липокалина-2.

Резистин представляет собой полипептид, относящийся к семейству резистиноподобных молекул, группе белков, которые инициируют воспалительные процессы. Резистин у людей в основном вырабатывается макрофагами, гранулоцитами, моноцитами и клетками костного мозга. Уровни резистина повышены при СД2 [33]. Высокие концентрации резистина также встречаются при сердечно-сосудистых осложнениях. S. Niaz и соавт. продемонстрировали прогрессирующее повышение уровня сывороточного резистина у пациентов с гипертонией и ИБС по сравнению с контрольной группой [34].

Механизм, лежащий в основе ассоциации между резистином и артериальной гипертензией, все еще остается невыясненным. Один из возможных механизмов может быть опосредован через TLR4. Считается, что резистин изменяет ренин-ангиотензиновый путь и ремоделирование сосудов [35]. Другим потенциальным механизмом является то, что резистин может снижать экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота и повышать экспрессию эндотелина-1, а также его высвобождение в эндотелиальных клетках человека [36]. В нашем исследовании встречаемость АГ была в 11,7 раза выше в квартиле с высокими уровнями резистина, чем в квартиле с его наименьшими значениями. Изучение распространенности ИБС среди молодых лиц не показало значимой разницы при изучении квартилей с наибольшими и наименьшими значениями резистина.

Наши результаты, полученные относительно распространенности почечной дисфункции, согласуются с данными ряда работ, в которых показано, что высокие концентрации резистина при ХБП обусловлены снижением СКФ и, как следствие, низкой элиминацией резистина через почки [37, 38]. Однако было доказано, что повышенные концентрации резистина связаны с более высоким риском снижения функции почек. Механизм, с помощью которого резистин может ускорить ухудшение функции по-

чек, пока хорошо не известен, но вероятная причина заключается в том, что резистин усиливает синтез провоспалительных цитокинов и усиливает окислительный стресс, который, следовательно, вызывает дисфункцию клубочков [39].

В нашем исследовании распространенность хронического бронхита была высокой в квартиле с наименьшими значениями резистина. О. Pérez-Bautista и соавт. показали, что у пациенток с хронической обструктивной болезнью легких по сравнению с контрольной группой содержание С-пептида, грелина, глюкагонподобного пептида-1 и лептина было выше, а глюкагона и резистина – ниже [40].

ИАП-1, член суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз, может вырабатываться различными клетками, такими как тромбоциты, адипоциты, эндотелиальные клетки сосудов, клетки эндометрия и клетки печени. ИАП-1 является одним из самых мощных антифибринолитических белков, который связывается с тканевым активатором плазминогена или активатором плазминогена урокиназного типа, ингибируя их функцию и снижая выработку плазмина. Исследования показывают, что у пациентов с метаболическим синдромом и (или) СД2 концентрации ИАП-1 в плазме повышены, что способствует гипофибринолитической среде [41]. В нашем исследовании распространенность СД2 была в 2 раза выше в квартиле с наибольшими значениями ИАП-1 в сравнении с квартилем с наименьшими значениями. Изучение распространенности почечной дисфункции (СКФ < 90) выявило разницу между первым и четвертым квартилем ИАП-1. В квартиле с наименьшими значениями ИАП-1 встречаемость почечной дисфункции в 2,5 раза выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы изучили распространенность некоторых социально значимых терапевтических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, хронический бронхит, почечная дисфункция) и такого фактора риска, как гиперхолестеринемия, у молодых людей в возрасте 25–44 лет в зависимости от уровней адипокинов. Из исследованных адипокинов наибольшая частота терапевтических заболеваний была выявлена для липокалина-2 и резистина. Распространенность хронического бронхита ассоциирована с низкими значениями этих адипокинов, а гиперХС-ЛНП, почечная дисфункция и артериальная гипертензия встречались чаще при высоких значениях липокалина-2 и резистина. Встречаемость гиперХС-ЛНП статистически значимо была выше в квартилях с наибольшими значениями всех

исследованных адипокинов. Распространенность ИБС была ассоциирована только с адипонектином.

Дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе эффектов адипокинов, позволят найти комбинированный подход, направленный на восстановление нормальных физиологических уровней адипокинов, что может дать положительный эффект при изученных терапевтических заболеваниях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015;36(7):461–470. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
2. Zhao S., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circ. Res.* 2021;128(1):136–149. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
3. Bielecka-Dabrowa A., Bartłomieczyk M.A., Sakowicz A., Maciejewski M., Banach M. The role of adipokines in the development of arterial stiffness and hypertension. *Angiology.* 2020;71(8):754–761. DOI: 10.1177/0003319720927203.
4. 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. *European Heart Journal.* 2020;1(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2013;34(39):3035–3087. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz108.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
7. Кокосов А.Н. Хронический необструктивный бронхит. *Клиническая медицина.* 1999;1:11–16.
8. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1321. DOI: 10.3390/ijms18061321.
9. Gariballa S., Alkaabi J., Yasin J., Al Essa A. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. *BMC Endocr. Disord.* 2019;19(1):55. DOI: 10.1186/s12902-019-0386-z.
10. Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y., Li Q., Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016;86:100–109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
11. Lindberg S., Jensen J.S., Pedersen S.H., Galatius S., Frystyk J., Flyvbjerg A. et al. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2014;37:3003–3008.
12. Kou H., Deng J., Gao D., Song A., Han Z., Wei J. et al. Relationship among adiponectin, insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic hypertensive patients and healthy

- adults. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018;40(7):656–663. DOI: 10.1080/10641963.2018.1425414.
13. Kim D.H., Kim C., Ding E.L., Townsend M.K., Lipsitz L.A. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2013;62(1):27–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453.
 14. Doumatey A.P., Bentley A.R., Zhou J., Huang H., Adeyemo A., Rotimi C.N. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *J. Endocrinol. Metab.* 2012;2(2):51–65. DOI: 10.4021/jem95W.
 15. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S., Walsh K., Kumada M., Abe Y. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ. Res.* 2004;94(4):27–31. DOI: 10.1161/01.RES.0000119921.86460.37.
 16. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniadis C. Unraveling the adiponectin paradox: Novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174:4007–4020. DOI: 10.1111/bph.13619.
 17. Wannamethee S.G., Whincup P., Lennon L., Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:1510–1517. DOI: 10.1001/archinte.167.14.1510.
 18. McEntegart M.B., Awede B., Petrie M.C., Sattar N., Dunn F.G., Macfarlane N.G. et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: Relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur. Heart J.* 2007;28:829–835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm033.
 21. Dornbush S., Aeddula N.R. Physiology, leptin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
 19. Khazaei M., Tahergorabi Z. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Advanced Biomedical Research.* 2015;4(1):79. DOI: 10.4103/2277-9175.156526.
 20. Fried S.K., Ricci M.R., Russell C.D., Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J. Nutr.* 2000;130(12):3127S–3131S. DOI: 10.1093/jn/130.12.3127S.
 21. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus review-article. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018;39:1176–1188. DOI: 10.1038/aps.2018.40.
 22. Marchelek-Mysliwicz M., Wisniewska M., Nowosiad-Magda M., Safranow K., Kwiatkowska E., Banach B. et al. Association between plasma concentration of klotho protein, osteocalcin, leptin, adiponectin, and bone mineral density in patients with chronic kidney disease. *Horm. Metab. Res.* 2018;50:816–821. DOI: 10.1055/a-0752-4615.
 23. Wang J.S., Lee W.J., Lee I.T., Lin S.Y., Lee W.L., Liang K.W. et al. Association between serum adiponectin levels and insulin resistance in subjects with various degrees of glucose intolerance. *J. Endocr. Soc.* 2018;3(2):403–410. DOI: 10.1210/js.2018-00359.
 24. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Затолокин П.А., МIRONЮК Н.И., Литвинова Л.С. Роль продуцирующей адипонектина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. *Доклады Академии наук.* 2017;475(3):336–341. DOI: 10.7868/S0869565217210228.
 25. Hertle E., Arts I.C., van der Kallen C.J., Feskens E.J., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. et al. The alternative complement pathway is longitudinally associated with adverse cardiovascular outcomes. *Thromb. Haemost.* 2016;115(2):446–457. DOI: 10.1160/TH15-05-0439.
 26. Song N.J., Kim S., Jang B.H., Chang S.H., Yun U.J., Park K.M. et al. Molecule-induced complement factor D (adipsin) promotes lipid accumulation and adipocyte differentiation. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162228. DOI: 10.1371/journal.pone.0162228.
 27. Jalal D., Renner B., Laskowski J., Stites E., Cooper J., Valente K. et al. Endothelial microparticles and systemic complement activation in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(14):e007818. DOI: 10.1161/JAHA.117.007818.
 28. Buonafina M., Martinez-Martinez E., Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin. Sci. (London).* 2018;132(9):909–923. DOI: 10.1042/CS20171592.
 29. Cabedo Martinez A.I., Weinhäupl K., Lee W.K., Wolff N.A., Storch B., Žerko S. et al. Biochemical and structural characterization of the interaction between the siderocalin NGAL/LCN2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin/lipocalin 2) and the N-terminal domain of its endocytic receptor SLC22A17. *J. Biol. Chem.* 2016;291(6):2917–2930. DOI: 10.1074/jbc.M115.685644.
 30. Chella Krishnan K., Sabir S., Shum M., Meng Y., Acín-Pérez R., Lang J.M. et al. Sex-specific metabolic functions of adipose lipocalin-2. *Mol. Metab.* 2019;30:30–47. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.009.
 31. Chong J.J.H., Prince R.L., Thompson P.L., Thavapalachandran S., Ooi E., Devine A. et al. Association between plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiac disease hospitalizations and deaths in older women. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(1):e011028. DOI: 10.1161/JAHA.118.011028.
 32. Cruz D.N., Gaião S., Maisel A., Ronco C., Devarajan P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50:1533–1545. DOI: 10.1515/cclm-2012-0307.
 33. Wang L.K., Wang H., Wu X.L., Shi L., Yang R.M., Wang Y.C. Relationships among resistin, adiponectin, and leptin and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(4):300060519870407. DOI: 10.1177/0300060519870407.
 34. Niaz S., Latif J., Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pak. J. Med. Sci.* 2019;35(3):641–646. DOI: 10.12669/pjms.35.3.274.
 35. Jiang Y., Lu L., Hu Y., Li Q., An C., Yu X. et al. Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a TLR4-dependent pathway. *Sci. Rep.* 2016;6:22193. DOI: 10.1038/srep22193.
 36. Chen C., Jiang J., Lü J.M., Chai H., Wang X., Lin P.H. et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary ar-

- tery endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010;299(1):H193–201. DOI: 10.1152/ajpheart.00431.2009.
37. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A.R., Heimbürger O., Bárány P., Lönnqvist F. et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006;69(3):596–604. DOI: 10.1038/sj.ki.5000089.
38. Dan S., Aditya P., Banerjee P., Bal C., Roy H., Banerjee I. Effect of chronic kidney disease on serum resistin level. *Niger J. Clin. Pract.* 2014;17(6):735–738. DOI: 10.4103/1119-3077.144387.
39. Liu G., Deng Y., Sun L., Ye X., Yao P., Hu Y. et al. Elevated plasma tumor necrosis factor- α receptor 2 and resistin are associated with increased incidence of kidney function decline in Chinese adults. *Endocrine.* 2016;52(3):541–549. DOI: 10.1007/s12020-015-0807-3.
40. Pérez-Bautista O., Montaña M., Pérez-Padilla R., Zúñiga-Ramos J., Camacho-Priego M., Barrientos-Gutiérrez T. et al. Women with COPD by biomass show different serum profile of adipokines, incretins, and peptide hormones than smokers. *Respir. Res.* 2018;19(1):239. DOI: 10.1186/s12931-018-0943-4.
41. Vecchiola A., García K., González-Gómez L.M., Tapia-Castillo A., Artigas R., Baudrand R. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin are associated with metabolic syndrome components. *Am. J. Hypertens.* 2022;35(4):311–318. DOI: 10.1093/ajh/hpab138.

Вклад авторов

Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных исследования. Щербакова Л.В. – статистическая обработка и анализ данных, корректура статьи. Шрамко В.С. – выполнение биохимических исследований, анализ и интерпретация данных исследования. Садовский Е.В. – формирование базы данных, анализ и интерпретация данных исследования. Худякова А.М., Денисова Д.В. – анализ и интерпретация данных исследования. Рагино Ю.И. – утверждение окончательной версии для публикации.

Информация об авторах

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и 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 и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Щербакова Лилия Валерьевна – ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск, 9584792@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

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

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

Худякова Алена Дмитриевна – зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск, alene.elene@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Садовский Евгений Викторович – мл. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск, stinger000@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7350-534X>

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатории профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск, denisovadiana@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2470-2133>

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

(✉) **Каштанова Елена Владимировна**, elekastanova@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.08.2023;
одобрена после рецензирования 11.09.2023;
принята к публикации 14.09.2023