

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ЛЕПТИНА В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Полякова Е. А.^{1,3}, Колодина Д. А.¹, Мирошникова В. В.²,
Разгильдина Н. Д.², Богданова Е. О.¹, Ляпина Е. Н.¹,
Беляева О. Д.¹, Пчелина С. Н.^{1,2}, Беркович О. А.¹,
Баранова Е. И.^{1,3}

Контактная информация:

Полякова Екатерина Анатольевна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 05.04.2019
и принята к печати 06.06.2019.

Резюме

Цель. Оценить экспрессию гена лептина (*LEP*) в эпикардиальной (ЭЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани при ишемической болезни сердца (ИБС) с различной тяжестью атеросклероза коронарных артерий. **Методы.** Обследовано 107 человек: 87 с ИБС (57 мужчин, 30 женщин), 20 без ИБС (10 мужчин, 10 женщин). Биопсия ЭЖТ, ПЖТ, коронароангиография, компьютерная томография сердца. Уровень лептина крови оценен иммуноферментным методом, экспрессия мРНК гена *LEP* полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** При ИБС с многососудистым поражением уровень лептина крови наиболее высокий. Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин выше, чем у женщин, у мужчин с ИБС выше, чем без ИБС, при многососудистом поражении коронарного русла выше, чем при одно-, двухсосудистом. Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у женщин с ИБС выше, чем без ИБС, не зависит от тяжести коронарного атеросклероза. В ПЖТ экспрессия гена *LEP* у мужчин с ИБС выше, чем без ИБС; у женщин с ИБС ниже, чем без ИБС. Экспрессия гена *LEP* в ПЖТ у мужчин с многососудистым поражением выше, чем при одно-, двухсосудистом, а у женщин с многососудистым поражением ниже. **Заключение.** Экспрессия гена лептина у женщин выше в ПЖТ, а у мужчин в ЭЖТ. Экспрессия гена лептина в ЭЖТ при ИБС выше, чем без ИБС. Экспрессия гена лептина в ПЖТ у мужчин с ИБС, особенно при многососудистом поражении, выше, чем без ИБС.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, эпикардиальная жировая ткань, подкожная жировая ткань, экспрессия гена лептина, ген *LEP*.

Для цитирования: Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В. и соавт. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(3):25–35.

SUBCUTANEOUS AND EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE LEPTIN GENE EXPRESSION IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS

Polyakova E. A.^{1,3}, Kolodina D. A.¹, Miroshnikova V. V.²,
Razgildina N. D.², Bogdanova E. O.¹, Lyapina E. N.¹,
Belyaeva O. D.¹, Pchelina S. N.^{1,2}, Berkovich O. A.¹,
Baranova E. I.^{1,3}

Corresponding author:

Polyakova Ekaterina A.,
Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University,
L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov
of NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Received 05 April 2019;
accepted 06 June 2019.

Abstract

Objective. To assess the expression of the leptin gene (*LEP*) in the epicardial (EAT) and subcutaneous (SAT) adipose tissue in coronary artery disease (CAD) patients. **Methods.** 107 people were examined: 87 with CAD (57 men, 30 women), 20 without CAD (10 men, 10 women). Biopsy of EAT, SAT, coronary angiography, heart computed tomography, blood leptin levels were estimate, mRNA expression of the *LEP* gene evaluated by PCR. **Results.** In CAD patients with multivessel coronary artery lesion, the level of blood leptin is the highest. The expression of the *LEP* gene in EAT is higher in men than in women, in men with CAD higher than in non-coronary artery disease patients, and with a multivascular coronary lesion higher than in a 1–2 vascular lesion. Expression of the *LEP* gene in EAT in women with CAD is higher than with no CAD, and does not depend on the severity of coronary atherosclerosis. In SAT, *LEP* gene expression in men with CAD is higher than without CAD; women with CAD are lower than without CAD. Expression of the *LEP* gene in SAT is higher in men with a multivascular lesion than in 1–2 vascular lesion, and lower in women with a multivascular damage. **Conclusions.** The expression of the leptin gene in women is higher in SAT, and in men in EAT. Expression of the leptin gene in EAT with CAD is higher than without CAD. The expression of the leptin gene in SAT in men with CAD, especially with multivessel lesions, is higher than without coronary artery disease.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, epicardial adipose tissue, subcutaneous adipose tissue, leptin gene expression, *LEP* gene.

For citation: Polyakova EA, Kolodina DA, Miroshnikova VV et al. Subcutaneous and Epicardial Adipose Tissue Leptin Gene Expression in Coronary Artery Disease Patient. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(3):25–35. (In Russ.)

Список сокращений:

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекса массы тела; ОТ — окружность талии;

ПЖТ — подкожная жировая ткань; РНК — рибонуклеиновая кислота; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; *LEP* — ген лептина.

Введение

Жировая ткань в настоящее время признана эндокринным органом, регулирующим некоторые физиологические функции (прием пищи, метаболизм глюкозы и липидов, термогенез, нейроэндокринную функцию, артериальное давление, хроническое воспаление и др.), которые реализуются

через высвобождение медиаторов, называемых адипоцитокинами [1].

У человека есть несколько видов жировой ткани. Наиболее распространены — белая и бурая жировая ткань [2]. Именно белая жировая ткань является эндокринным органом, вырабатывающим адипоцитокины, которые участвуют в метаболиз-

ме глюкозы и липидов, иммунном ответе, часто являющимися причиной заболеваний, ассоциированных с ожирением [3, 4]. Что касается эндокринной функции, то жировая ткань — не гомогенная железа, а группа желез с основным разделением на подкожную и висцеральную ткани, имеющих различный секреторный потенциал. В висцеральной жировой ткани синтезируются интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), резистин, висфатин и другие, в то время как в подкожной жировой ткани в большей степени синтезируются лептин и адипонектин [5].

В последние годы в литературе обсуждается проблема дисбаланса адипоцитокинов и особенностей их секреции в различных типах жировой ткани при разных патологических состояниях. Так, интраабдоминальная висцеральная жировая ткань секретирует субстанции непосредственно в воротную вену, откуда они напрямую попадают в печень, влияя на ее функцию — высвобожденные в печень цитокины повышают концентрацию С реактивного белка (СРБ) и участвуют в развитии стеатоза печени [6]. В то время как подкожная жировая ткань высвобождает адипоцитокины в общий кровоток, оказывая системное воздействие [7].

Особый интерес к изучению такого типа висцеральной жировой ткани как эпикардиальная (ЭЖТ) объясняется ее анатомическими особенностями. Известно, что ЭЖТ — это висцеральные жировые отложения, которые прилегают к миокарду и окружают коронарные артерии [8, 9]. Предполагается, что ЭЖТ играет немаловажную роль в развитии атеросклероза и ИБС [10]. Так, в одном из исследований, основанном на данных магнитно-резонансной томографии, была показана прямая связь между толщиной ЭЖТ и частотой инфаркта миокарда, пиком сывороточного тропонина, а также степенью стеноза коронарных артерий [11]. Учитывая анатомическую близость ЭЖТ к коронарным артериям, была выдвинута гипотеза о том, что ЭЖТ действует через вазокринный механизм, высвобождая воспалительные медиаторы непосредственно в близлежащие коронарные артерии [12]. В исследовании А. А. Mahabadi и соавторов (2017) была установлена связь между объемом ЭЖТ и наличием атеросклеротических бляшек в прилежащих артериях [13]. В недавно опубликованной работе Р. Maurovich-Horvat и соавторов (2015) с помощью метода компьютерной томографии проведено сравнение объема внутригрудных отложений жировой клетчатки (изучали отложения жировой ткани в четырех депо: перикоронарные, эпикардиальные, периаортальные и экстракардиальные) со степенью выраженности коронарного атеросклероза. Все четыре жировых депо были связаны с наличием ко-

ронарного атеросклероза [14]. J. Zdychova и соавторы (2012) выявили, что объем перикоронарного жирового депо коррелирует с уровнями провоспалительных маркеров и с выраженностью коронарного атеросклероза независимо от ИМТ и других сердечно-сосудистых факторов риска и является независимым фактором риска острых коронарных событий [15].

Исследования эпикардиальной жировой ткани представляют большой интерес, однако установить ее роль в развитии атеросклероза коронарных артерий у человека сложно в связи с особенностями локализации и трудностями получения образцов ткани у человека. У большинства экспериментальных животных ЭЖТ не развита [17].

К числу наиболее изученных адипоцитокинов относится лептин. Уровень лептина сыворотки крови достоверно коррелирует с количеством жировой ткани в организме. Объем жировой ткани и пол человека — основные факторы, определяющие экспрессию гена лептина [18]. У женщин уровень лептина сыворотки крови выше, чем у мужчин [19], что может быть связано с особенностями распределения жировой ткани, а также стимулирующим эффектом эстрогенов, прогестерона и подавляющим влиянием андрогенов [20]. Для пациентов с абдоминальным ожирением характерна гиперлептинемия [19]. Также установлена связь гиперлептинемии с артериальной гипертензией, дислипидемией и гипергликемией — факторами риска ИБС [21, 22].

Помимо оценки уровня циркулирующего в сыворотке крови лептина у пациентов с ИБС немаловажной представляется оценка экспрессии его гена в разных видах жировой ткани.

Исходя из этого, цель данного исследования — определить экспрессию гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ИБС с различной тяжестью атеросклероза коронарных артерий.

Материал и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, исследование соответствует положениям Хельсинской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включено 107 пациентов: мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет. Обследовано 87 пациентов с ИБС, которым было выполнено плановое коронарное шунтирование, среди них 57 мужчин и 30 женщин. Диагноз ИБС был установлен клинически и подтвержден ангиографически (коронарография) в соответствии с критериями European Society of Cardiology (ESC)

Таблица 1. Антропометрические показатели, уровень лептина крови, толщина эпикардиальной жировой ткани у мужчин и женщин, больных ИБС, и группы сравнения

Показатели	Больные ИБС			Группа сравнения			P ₁₋₃ ; P ₂₋₄
	1 Мужчины	2 Женщины	P ₁₋₂	3 Мужчины	4 Женщины	P ₃₋₄	
Возраст, лет	61,3 ± 1,1	60,1 ± 2,3	0,614	57,3 ± 1,3	54,2 ± 1,3	0,492	0,375; 0,403
ИМТ, кг/м ²	28,9 ± 0,4	28,5 ± 0,3	0,593	29,9 ± 0,4	30,5 ± 0,3	0,514	0,339; 0,262
ОТ, см	101,5 ± 1,0	93,8 ± 0,6	0,031	99,5 ± 1,0	100,6 ± 0,6	0,560	0,583; 0,230
Толщина ЭЖТ (КТ), мм	5,55 ± 1,11	6,39 ± 2,13	0,039	2,49 ± 0,19	2,97 ± 0,27	0,388	0,007; 0,007
Лептин, нг/мл	22,8 ± 3,2	41,1 ± 4,2	0,011	14,1 ± 2,8	26,5 ± 3,6	0,006	0,008; 0,004

Примечание: ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, КТ — компьютерная томография.

и European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2014 [23]. Все обследованные пациенты имели гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронарографии, требующие реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование), EACTS, 2014 [23].

Группа сравнения без ИБС представлена 20 обследованными (10 мужчин и 10 женщин). Условием включения пациентов в данную группу было наличие клапанного порока сердца и показаний к кардиохирургической операции в соответствии с рекомендациями ESC/EACTS 2017 [24], а также отсутствие клинических и ангиографических признаков ИБС в соответствии с критериями EACTS, 2014.

Средний возраст мужчин и женщин, больных ИБС, а также обследованных из группы сравнения не отличался ($p = 0,571$) (табл. 1).

В исследование не включали пациентов со следующими клиническими состояниями: вазоспастическая стенокардия, вторичная артериальная гипертензия [25]; инфекционный эндокардит; вторичный характер ожирения и значимой сопутствующей патологией.

Все пациенты с ИБС получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами

АПФ/сартанами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [26, 27]. Анализ влияния лекарственной терапии в данном исследовании не проводился. Между исследуемыми группами различий по частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлено не было.

Общая характеристика обследованных, включая данные измерений индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), толщина ЭЖТ представлены в табл. 1.

Образцы ЭЖТ и ПЖТ были получены у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения. Забор тканей производился до подключения аппарата искусственного кровообращения, если таковой применялся. Полученные образцы ЭЖТ и ПЖТ немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до момента исследования.

Всем пациентам проводили стандартное биохимическое исследование сыворотки крови с определением показателей липидного спектра (табл. 2). Уровень лептина сыворотки крови исследовали иммуноферментным методом с использованием

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у мужчин и женщин, больных ИБС, и группы сравнения

Показатели	Больные ИБС			Группа сравнения			P ₁₋₃ ; P ₂₋₄
	1 Мужчины	2 Женщины	P ₁₋₂	3 Мужчины	4 Женщины	P ₃₋₄	
ОХС, ммоль/л	4,41 ± 0,11	4,96 ± 1,19	0,238	5,18 ± 1,13	5,72 ± 1,16	0,328	0,043; 0,041
ХСЛПНП, ммоль/л	2,32 ± 0,11	2,78 ± 1,17	0,327	3,30 ± 0,11	3,53 ± 0,15	0,271	0,019; 0,037
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,79 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,481	0,50 ± 0,10	0,83 ± 0,18	0,041	0,042; 0,094
ХСЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,52 ± 0,08	0,012	1,25 ± 0,05	1,26 ± 0,05	0,622	0,201; 0,062
ТГ, ммоль/л	1,68 ± 0,08	1,64 ± 0,10	0,217	2,13 ± 0,13	1,87 ± 0,12	0,025	0,039; 0,106

Примечание: ОХС — общий холестерин, ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

наборов фирмы DRG (США), данные указаны в табл. 1.

«Золотым» стандартом оценки толщины ЭЖТ является компьютерная томография сердца [28]. В нашем исследовании измерения ЭЖТ проводили в трех точках и оценивали толщину в миллиметрах: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в венечной борозде с дальнейшей оценкой среднего значения.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, была выполнена селективная коронароангиография на аппарате GE Innova 2100. При необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1 % 5 ml в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий.

Для оценки относительного уровня мРНК гена лептина (*LEP*) был использован метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Тотальная РНК была выделена из биоптатов ЭЖТ и ПЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasy MiniKit (Qiagen, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. кДНК получена методом в ходе реакции обратной транскрипции с использованием 1 мкг препарата РНК и набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США) согласно условиям производителя сразу после выделения РНК. Чистоту препарата РНК оценивали на спектрофотометре SmartSpec Plus (Biorad, США) по отношению поглощения при длинах волн 260 и 280 нм (критерий чистоты 2). Отсутствие деградации РНК было проверено с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации). Определение уровня мРНК гена *LEP* по отношению к референсным генам (*ACTB* и *RPLP0*) проводили методом количественной в ходе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США). Использовались разработанные в программе PrimerExpress праймеры и зонды, меченные различными флуорофорами («ДНК-синтез», Москва), разработанные в программе PrimerExpress.

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов для гена *LEP*: *LEP_Z* 5' (FAM)ATT GTC ACC AGG ATC AAT GAC ATT TCA-(BHQ1)3' *LEP_F* 5'-ACACCAAAACCCTCATCAAGAC-3' *LEP_R* 5'-CTTTCTGTTTGGAGGAGACTGACT-3'

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов для референсных генов [29]:

ACTB_F 5'-CGTGCTGCTGACCGAGG-3'

ACTB_R 5'-ACAGCCTGGATAGCAACGTACA-3'

ACTB_Z 5'(R6G)-CCAACCGCGAGAAGAT-GACCCAGAT-3'(BHQ1)

RPLP0_F 5'-GATCAGGGACATGTTGCTGG-3' *RPLP0_R* 5'-GACTTCACATGGGGCAATGG-3' *RPLP0_Z* 5'(ROX)-CAATAAGGTGCCAGCT-GCTGC-3'(RTQ2)

Аmplификацию проводили в 30 мкл смеси, содержащей 2,5мМ MgCl₂, 0,25 мМ каждого из дНТФ, 0,2 мкМ каждого праймера и 0,4 мкМ зонда для гена *LEP*, 0,1 мкМ каждого праймера и зонда для референсных генов, 50 нг кДНК, 2,5 единицы активности Taq М полимеразы и 3 мкл соответствующего 10X ПЦР буфера (АлкорБио, Россия) в следующем температурно-временном режиме: 1 цикл -95 °С, 15 мин — предварительная денатурация; плавление 95 °С — 10 секунд, отжиг 60 °С — 20 секунд, синтез 72 °С — 10 секунд 40 циклов. Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены как минимум в трех повторностях. Каждая плашка содержала контрольный образец, в качестве которого для всего цикла экспериментов использовалась пулированная кДНК жировой ткани, полученная от представителей группы сравнения, и отрицательный контроль (без матрицы) соответственно в трех повторностях. Относительный уровень мРНК гена *LEP* рассчитывали с использованием метода относительных измерений $\Delta\Delta C_t$ с модификацией для нескольких референсных генов и выражали в относительных единицах [29].

При статистической обработке полученных данных использовали программу SPSS 20.0 для Windows. Анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Также использовали методы однофакторного дисперсионного анализа и линейного корреляционного анализа — критерии Пирсона и Спирмена. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего значения (m), частот встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий использовался ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и модуль ANOVA. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В данной работе все показатели были оценены отдельно у мужчин и женщин. Уровень лептина сыворотки крови у женщин во всех группах был выше, чем у мужчин (табл. 2). В связи с тем, что уровень лептина сыворотки крови зависит от ИМТ и ОТ, проведен анализ этих антропометрических показателей у больных с различной тяжестью поражения коронарных артерий.

Окружность талии у мужчин и женщин со стенозом одной–двух коронарных артерий составила

Таблица 3. Уровень лептина сыворотки крови у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозом одной–двух, трех и более коронарных артерий и в группе сравнения

Исследуемые группы	N	n	Лептин, нг/мл	p	N	n	Лептин, нг/мл	P
			Мужчины				Женщины	
Группа сравнения	1	10	14,1 ± 2,8	p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,007 p ₁₋₄ = 0,005 p ₃₋₄ = 0,081	5	10	26,5 ± 3,6	P ₅₋₆ = 0,004 P ₅₋₇ = 0,037 P ₅₋₈ = 0,003 P ₇₋₈ = 0,009 P ₁₋₅ = 0,001 P ₂₋₆ = 0,002 P ₃₋₇ = 0,007 P ₄₋₈ = 0,002
ИБС	2	57	22,8 ± 3,2		6	30	41,1 ± 4,2	
Стеноз одной–двух коронарных артерий > 70 %	3	23	21,3 ± 2,3		7	16	39,7 ± 3,0	
Стеноз трех и более коронарных артерий > 70 %	4	34	23,3 ± 3,8		8	14	43,4 ± 5,6	

99,2 ± 1,0 см и 94,6 ± 1,0 см (p = 0,094), соответственно и значимо не отличалась от окружности талии пациентов со стенозом трех и более артерий — 101,6 ± 1,0 см и 92,7 ± 1,0 см соответственно (p = 0,073). ИМТ у мужчин и женщин, больных ИБС, при стенозе одной–двух артерий также не различался: 29,1 ± 0,4 кг/м² и 30,5 ± 0,4 кг/м² (p = 0,540); так же, как и при поражении трех и более коронарных артерий 28,7 ± 0,4 кг/м² и 28,1 ± 0,3 кг/м² (p = 0,679). Таким образом, пациенты с различной тяжестью поражения коронарных артерий были сопоставимы по ИМТ и ОТ.

Анализ уровня лептина сыворотки крови у мужчин и женщин, больных ИБС, с различным числом пораженных коронарных артерий со стенозом более 70 % показал, что при поражении трех и более артерий уровень лептина в крови был выше, чем при поражении одной–двух артерий (табл. 3).

Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, была выше, чем у женщин (2,40 ± 0,04 и 0,94 ± 0,02 соответственно; p = 0,012), такая же закономерность выявлена у мужчин и женщин из группы сравнения (1,41 ± 0,02 и 0,42 ± 0,02 соответственно; p = 0,005) (рис. 1).

Уровень мРНК гена *LEP* в ПЖТ у мужчин был ниже, чем у женщин во всех обследованных группах (рис. 1). Вместе с тем у мужчин, больных ИБС, уровень экспрессии гена *LEP* в ПЖТ был выше, чем у мужчин из группы сравнения (0,67 ± 0,02 и 0,50 ± 0,01 соответственно; p = 0,029). У больных ИБС женщин экспрессия этого гена в ПЖТ была ниже, чем в группе сравнения (0,85 ± 0,02 и 1,13 ± 0,02 соответственно; p = 0,002).

Обращает на себя внимание различный уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ и ПЖТ. Так, у мужчин независимо от наличия ИБС экспрессия гена лептина в ЭЖТ была значительно выше, чем в ПЖТ

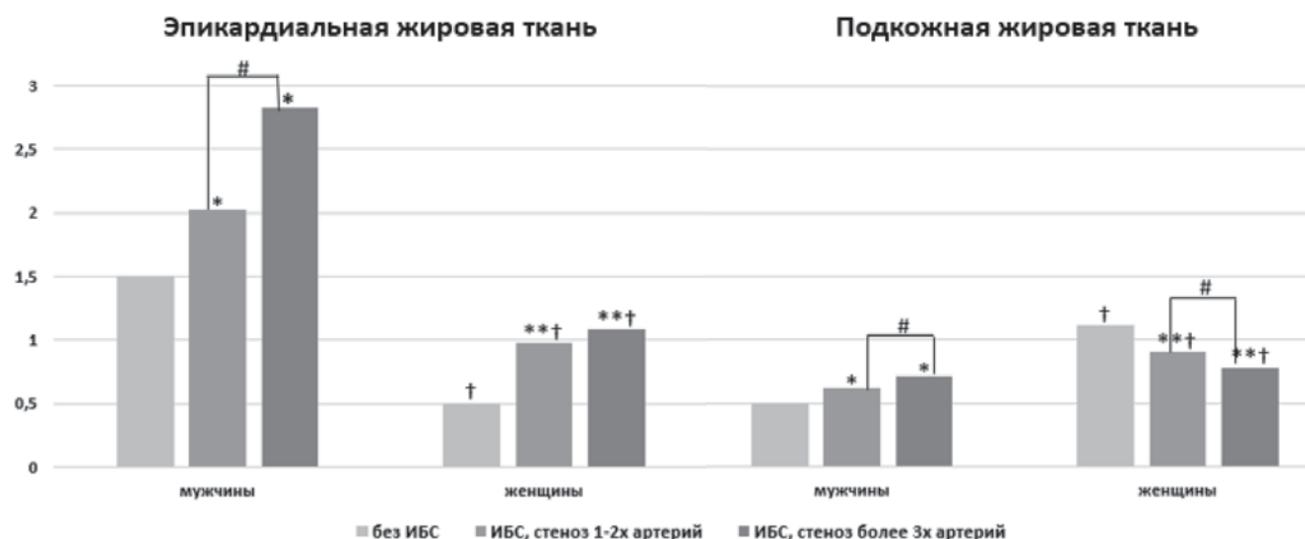


Рис. 1. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозом одной–двух, трех и более коронарных артерий и в группе сравнения:

ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — значимость различий с группой сравнения, мужчины, p < 0,05; ** — значимость различий с группой сравнения, женщины, p < 0,05; † — значимость различий попарно между мужчинами и женщинами, p < 0,05; # — значимость различий между больными одного пола с разным количеством пораженных артерий, p < 0,05

(рис. 1). У женщин из группы сравнения экспрессия изучаемого гена в ПЖТ была выше, чем в ЭЖТ ($1,13 \pm 0,02$ и $0,42 \pm 0,04$, $p = 0,005$). Однако у женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* была выше в ЭЖТ, чем в подкожной ($0,94 \pm 0,02$ и $0,85 \pm 0,02$ соответственно, $p = 0,038$).

Экспрессия гена *LEP* в ПЖТ у мужчин, больных ИБС, с многососудистым поражением коронарных артерий была выше, чем при стенозе одной–двух коронарных артерий ($0,71 \pm 0,01$ и $0,62 \pm 0,01$ соответственно, $p = 0,004$). У женщин, больных ИБС, со стенозом одной–двух коронарных артерий уровень мРНК гена *LEP* в ПЖТ был выше, чем при многососудистом поражении ($0,90 \pm 0,02$ и $0,78 \pm 0,01$ соответственно; $p = 0,006$) (рис. 1).

Особенностью экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ явилась ее более высокий уровень у мужчин, страдающих ИБС. У мужчин с многососудистым поражением коронарных артерий ($2,84 \pm 0,04$), этот показатель был выше, чем у женщин (см. рис. 1). У женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ была выше, чем у женщин без коронарного атеросклероза ($0,94 \pm 0,02$ и $0,42 \pm 0,02$ соответственно; $p = 0,040$). У пациенток с многососудистым поражением коронарных артерий и при поражении одной–двух артерий этот показатель значимо не отличался ($0,98 \pm 0,02$ и $0,91 \pm 0,02$, $p = 0,172$) (см. рис. 1).

По данным корреляционного анализа был выявлен ряд прямых и обратных связей между уровнем лептина сыворотки крови, экспрессией гена *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ и различными показателями, изучаемыми у мужчин и женщин, больных ИБС.

Положительные связи выявлены у мужчин, больных ИБС, между уровнем лептина сыворотки крови и ИМТ ($r = 0,675$; $p = 0,001$), массой тела ($r = 0,372$; $p = 0,001$) и толщиной ЭЖТ ($r = 0,462$; $p = 0,035$). У женщин, больных ИБС, положительные связи выявлены между уровнем лептина сыворотки крови и ИМТ ($r = 0,520$; $p = 0,0001$), массой тела ($r = 0,387$; $p = 0,0001$) и толщиной ЭЖТ ($r = 0,482$; $p = 0,001$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с данными многих авторов о наличии гендерных различий концентрации лептина сыворотки крови — у женщин этот показатель выше, чем у мужчин [5, 19, 22, 30].

Половой диморфизм концентрации лептина в крови объясняется рядом факторов. Композиция тела у женщин, в отличие от мужчин, характеризуется большей жировой массой и особенностями распределения жира с преобладанием подкожной жировой ткани над висцеральной [31]. Секретция лептина происходит преимущественно в подкож-

ном жировом депо [32]. Наряду с этим скорость секреции лептина адипоцитами у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин [33]. У женщин уровень лептина сыворотки выше, а уровень лептинсвязывающего белка ниже, чем у мужчин, что свидетельствует о более высокой концентрации свободного лептина в крови. Также высказывается предположение о том, что у женщин жировая ткань чувствительнее к воздействию гормонов (в частности, к инсулину и глюкокортикоидам) и другим субстанциям, которые стимулируют продукцию лептина [34].

По нашим данным у мужчин и женщин уровень лептина сыворотки крови зависел от индекса массы тела и массы тела. Это объясняется тем, что основные факторы, влияющие на секрецию и уровень лептина в крови — это размер адипоцитов и масса жировой ткани [35].

В результате проведенного нами исследования выявлено, что уровень лептина сыворотки крови у пациентов с ИБС был выше, чем в группе сравнения без ИБС как у мужчин, так и у женщин. У женщин с трехсосудистым поражением коронарных артерий уровень лептина сыворотки крови был выше, чем у женщин с поражением одной–двух коронарных артерий. У мужчин имелась тенденция к более высоким значениям лептина сыворотки крови при трехсосудистом поражении коронарных артерий по сравнению с поражением одной–двух коронарных артерий, но достоверных различий выявлено не было, что согласуется с данными ряда исследований [36, 37].

Более тяжелое поражение коронарных артерий у больных с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий и ожирением можно объяснить тем, что для больных абдоминальным ожирением характерна гиперлептинемия [21]. Патогенетическая роль гиперлептинемии реализуется через влияние на гемодинамику, функцию эндотелия, углеводный обмен, окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови. Лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, активации тромбоцитов, воспалении, гипертрофии гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, способствует ремоделированию сердца и сосудов, значительно повышая риск ИБС и многососудистого поражения коронарных артерий [38, 39, 40].

Этот факт был подтвержден в крупном проспективном популяционном исследовании, проведенном А. М. Thøgersen и соавторами (2004), установившими, что исходный уровень лептина в крови значительно выше у тех лиц, у которых впоследствии развивался инфаркт миокарда [41].

Гиперлептинемия является значимым фактором риска атеросклероза и ишемической болезни

сердца. Установлено, что лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией [42]. Ориентируясь на концентрацию лептина в крови, можно прогнозировать риск развития инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска [43].

По данным нашего исследования экспрессия гена *LEP* у женщин преобладала в ПЖТ, тогда как у обследованных мужского пола экспрессия изучаемого гена была преимущественно представлена в ЭЖТ. Гендерные особенности экспрессии гена *LEP* прослеживались как у больных ИБС, так и у обследованных из группы сравнения без ИБС.

Полученные нами результаты согласуются с данными М. Tamez и соавторов (2017), установивших ранее, что синтез лептина осуществляется преимущественно адипоцитами подкожной жировой ткани [44]. Однако что касается экспрессии гена *LEP* в эпикардиальной жировой ткани, то, по нашим данным, она была более выражена при многососудистом поражении коронарных артерий у мужчин, что может объяснять преобладание мужчин среди больных ИБС, а также более тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий у пациентов мужского пола [26]. В нашем исследовании на это указывает и факт положительной связи между уровнем экспрессии гена *LEP* в эпикардиальной жировой ткани и тяжестью поражения коронарных артерий у мужчин, больных ИБС.

В немногочисленных работах последних лет противоречивыми остаются данные о гендерных различиях в экспрессии гена *LEP* эпикардиальной жировой тканью. В исследовании J. Zdychova и соавторов (2012) было установлено, что экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ преобладает у женщин, однако это были пациентки более старшего возраста, страдавшие сахарным диабетом, и свыше 30 %, из них получали инсулинотерапию [15]. В работах другой группы исследователей во главе с G. Iacobellis (2016) более низкий уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, по сравнению с уровнем экспрессии этого гормона в ПЖТ были статистически недостоверными [45].

T. Mazurek и соавторы (2014) сравнили экспрессию цитокинов в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, и обнаружили, что ЭЖТ экспрессирует большое число провоспалительных медиаторов. В эпикардиальном жире, по сравнению с подкожным, значительно повышена экспрессия моноцитарного белка хематоксиса-1 (MCP-1), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6R) и фактора некроза опухолей α (ФНО- α) [11].

О. В. Груздева с соавторами (2017) провела исследование 24 пациентов с ИБС, в котором 83 % обследованных составили мужчины с ИБС и висцеральным ожирением. По данным этой группы исследователей уровень лептина был выше в адипоцитах ЭЖТ, чем ПЖТ. Однако экспрессию гена лептина в различных видах жировой ткани эти авторы не изучали [46]. На основании изучения секреции лептина, ФНО- α , ИЛ-1, адипонектина, ИЛ-10 и FGF-b в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ авторами было высказано предположение о непосредственном вовлечении эпикардиальных жировых клеток в патогенез ИБС за счет формирования адипокинового дисбаланса и активации провоспалительных реакций [46].

Заключение

Таким образом, уровень лептина сыворотки крови у женщин выше, чем у мужчин, как у больных ИБС, так и в группе сравнения. Больные ИБС имели более высокий уровень лептина сыворотки крови, чем обследованные без ИБС. Уровень лептина сыворотки крови при многососудистом поражении коронарных артерий выше, чем при поражении одной–двух коронарных артерий только у женщин.

Выявлены гендерные особенности экспрессии гена лептина: у женщин по сравнению с мужчинами экспрессия гена лептина выше в подкожной жировой ткани. У мужчин по сравнению с женщинами экспрессия гена лептина преобладает в эпикардиальной жировой ткани.

У мужчин, независимо от наличия ИБС, экспрессия гена лептина выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной. У женщин без ИБС экспрессия гена *LEP* в подкожной жировой ткани выше, чем в эпикардиальной. Однако у женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* была выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной.

Экспрессия гена лептина в подкожной жировой ткани у мужчин, больных ИБС, выше, чем без ИБС с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. У женщин выявлена другая закономерность: максимальный уровень экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани установлен у пациентов без ИБС, а минимальный уровень — у женщин с многососудистым поражением коронарных артерий. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности/Acknowledgment

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России: Немкову Александру Сергеевичу (д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии), Маслевцову Дмитрию Вадимовичу (к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением № 1 клиники госпитальной хирургии № 2), Гавриленкову Владимиру Ивановичу (д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии № 2), Галкиной Ольге Владимировне (к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики), Алексеевой Галине Васильевне (к.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра), сотрудникам отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий (Побожевой И. А., Пантелеевой А. А.).

Список литературы

1. Chung HS, Choi KM. Adipokines and Myokines: A Pivotal Role in Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Curr Med Chem*. 2018;25(20):2401–2415.
2. White U, Ravussin E. Dynamics of Adipose Tissue Turnover in Human Metabolic Health and Disease. *Diabetologia*. 2019;62(1):17–23.
3. Zulian A, Canello R, Cesana E et al. Adipose Tissue Microbiota in Humans: An Open Issue. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40(11):1643–1648.
4. Glastonbury CA, Couto Alves A, El-Sayed Moustafa JS et al. Cell-Type Heterogeneity in Adipose Tissue is Associated with Complex Traits and Reveals Disease-Relevant Cell-Specific eQTLs. *Am J Hum Genet*. 2019;pii:S0002-929(19)30121-1.
5. Scotece M, Conde J, López V et al. Adiponectin and Leptin: New Targets in Inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):97–102.
6. Adolph TE, Grander C, Grabherr F et al. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).pii:E1649.
7. Lee JJ, Pedley A, Therkelsen KE et al. Upper Body Subcutaneous Fat is Associated with Cardiometabolic Risk Factors. *Am J Med*. 2017;130(8):958–966.
8. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B et al. Clinical Importance of Epicardial Adipose Tissue. *Arch Med Sci*. 2016; 13(4):864–874.
9. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ et al. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017;13(1):20–24.
10. Ghaderi F, Eshraghi A, Shamloo AS et al. Association of Epicardial and Pericardial Fat Thickness with Coronary Artery Disease. *Electron Physician*. 2016;8(9): 2982–2989.
11. Mazurek T, Kochman J, Kobylecka M et al. Inflammatory Activity of Pericoronary Adipose Tissue May Affect Plaque Composition in Patients with Acute Coronary Syndrome Without Persistent ST-segment Elevation: Preliminary Results. *Kardiol Pol*. 2014;72(5):410–416.
12. Xourgia E, Papazafiropoulou A, Melidonis A. Effects of Antidiabetic Drugs on Epicardial Fat. *World J Diabetes*. 2018;9(9):141–148.
13. Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I et al. Cardiac Computed Tomography-Derived Epicardial Fat Volume and Attenuation Independently Distinguish Patients with and without Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2017;12(8): e0183514.
14. Maurovich-Horvat P, Kallianos K, Engel LC et al. Relationship of Thoracic Fat Depots with Coronary Atherosclerosis and Circulating Inflammatory Biomarkers. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1178–1184.
15. Zdychova J, Kralova Lesna I, Maluskova J et al. Comparison of Gene Expression of Epicardial and Visceral Adipocytes with Regard to the Differentiation Stage. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(2):93–97.
16. Omar A, Chatterjee TK, Tang Y et al. Proinflammatory Phenotype of Perivascular Adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(8):1631–1636.
17. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose Tissue in the Mammalian Heart and Pericardium: Structure, Foetal Development and Biochemical Properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225–232.
18. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L et al. Genetics and Epigenetics in Obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 37–50.
19. Chubenko EA, Belyaeva OD, Berkovich OA et al. Leptin and Metabolic Syndrome. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Sechenov Journal of Physiology*. 2010;96(10):945–965. In Russian [Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. и др. Лептин и метаболический синдром. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010;96(10):945–965].
20. Kuryczko J, Sławuta P, Sapikowski G. Secretory Function of Adipose Tissue. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(2): 441–446.
21. Belyaeva OD, Chubenko EA, Berezina AV et al. Abdominal Obesity: The Role of Adipocytokines and Polymorphisms of Their Genes in the Development of Metabolic Syndrome Components. *Translyatsionnaya medicina = Translational Medicine*. 2010.165–191. In Russian. [Беляева О.Д., Чубенко Е.А., Березина А.В. и др. Абдоминальное ожирение: роль адипоцитокинов и полиморфизмов их генов в развитии компонентов метаболического синдрома. Трансляционная медицина. 2010.165–191].
22. Chen MC, Wang JH, Lee CJ et al. Association Between Hyperleptinemia and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1855–1862.
23. Costa F, Ariotti S, Valgimigli M et al. Perspectives on the 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? *J Cardiovasc Transl Res*. 2015;8(4):211–220.

24. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):103–155. In Russian [Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):103–155].
25. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. Russian Society of Cardiology Position Paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the Management of Arterial Hypertension. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131–142. In Russian [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (12): 131–142].
26. Bokeriya LA, Aronov DM et al. Russian Clinical Guidelines. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Ischemic Heart Disease: Rehabilitation and Secondary Prevention. *KardioSomatika = Cardiosomatics*. 2016; 7(3–4):5–71. In Russian [Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3–4):5–71].
27. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease: The Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949–3003.
28. Norlén A, Alvé J, Molnar D et al. Automatic Pericardium Segmentation and Quantification of Epicardial Fat from Computed Tomography Angiography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2016;3(3):034003.
29. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F et al. Accurate Normalization of Real-Time Quantitative RT-PCR Data By Geometric Averaging of Multiple Internal Control Genes. *Genome Biol*. 2002;3(7); RESEARCH0034.
30. Gmoshinskaya AA, Kaseka GR, Babina TD. Serum Leptin Levels and Several Other Clinical and Hormonal Indices in Men with Different Eating Behavior. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. In Russian [Гмошинская А.А., Казека Г.Р., Бабина Т.Д. Связь уровня лептина крови и ряда других клинических и гормональных показателей с особенностями пищевого поведения у мужчин. *Бюллетень СО РАМН*. 2003;1(107):40–44].
31. Müller MJ, Geisler C, Hübers M et al. Body Composition-Related Functions: A Problem-Oriented Approach to Phenotyping. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):179–186.
32. Hagberg CE, Li Q, Kutschke M et al. Flow Cytometry of Mouse and Human Adipocytes for the Analysis of Browning and Cellular Heterogeneity. *Cell Rep*. 2018; 24(10):2746–2756.e5
33. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and Reproduction: A Review. *Fertil Steril*. 2002;77(3):433–444.
34. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and Menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(4):548–553.
35. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T et al. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):85.
36. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1176–1188.
37. Dallal C, Garte S, Ragin C et al. Plasma Leptin Levels, LEPR Q223R Polymorphism and Mammographic Breast Density: A Cross-Sectional Study. *Int J Biol Markers*. 2013;28(2):161–167.
38. Lejeune MP, Hukshorn CJ, Saris WH et al. Effects of Very Low Calorie Diet Induced Body Weight Loss with or without Human Pegylated Recombinant Leptin Treatment on Changes in Ghrelin and Adiponectin Concentrations. *Physiol Behav*. 2007;91(2–3):274–280.
39. Lee MJ, Yang RZ, Karastergiou K et al. Low Expression of the GILZ May Contribute to Adipose Inflammation and Altered Adipokine Production in Human Obesity. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1256–1263.
40. Vella CA, Allison MA. Associations of Abdominal Intermuscular Adipose Tissue and Inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Obes Res Clin Pract*. 2018; 12(6):534–540.
41. Thøgersen AM, Söderberg S, Jansson JH et al. Interactions Between Fibrinolysis, Lipoproteins and Leptin Related to a First Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):33–40.
42. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al. Leptin and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):167–175.
43. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New Insights Into the Role of Adipose Tissue in Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1046–1054.
44. Tamez M, Ramos-Barragan V, Mendoza-Lorenzo P et al. Adipocyte Size and Leptin Receptor Expression in Human Subcutaneous Adipose Tissue After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2017;27(12):3330–3332.
45. Iacobellis G. Epicardial Fat: A New Cardiovascular Therapeutic Target. *Curr Opin Pharmacol*. 2016; 27: 13–18.
46. Gruzdeva OV, Dyleva YA, Antonova LV et al. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(5):560–563. In Russian [Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):560–563].

Информация об авторах:

Полякова Екатерина Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колодина Диана Александровна, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России;

Мирошникова Валентина Вадимовна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ;

Разгильдина Наталья Дмитриевна, лаборант-стажер лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ;

Богданова Евдокия Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Ляпина Елена Николаевна, врач-радиолог отделения лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна, д.б.н., и.о. руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России; заведующая лабораторией молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ;

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией ИБС НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; заведующая НИЛ метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Polyakova Ekaterina A., PhD, Assistant Professor of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Scientific Researcher, Laboratory of Hypertension Research Institute of Cardiovascular Disease Research-Clinical Research Center of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Senior Researcher of the Research Laboratory Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Kolodina Diana A., Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Miroshnikova Valentina V., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular Human Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by V. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»;

Razgildina Natalia D., Laboratory Assistant Trainee, Laboratory of Molecular Human Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by V. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»;

Bogdanova Evdokiya O., Junior Researcher of the Laboratory of Biochemical Homeostasis of the Research Institute of Nephrology of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Lyapina Elena N., Radiologist of the Radiology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Belyaeva Olga D., Dr. Sc., Professor of the Department of Therapy Faculty with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Head of the Laboratory of Hypertension Research Institute of Cardiovascular Disease Research and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Pchelina Sofia N., Dr. Sc., Head of the Department of Molecular Genetics and Nanobiological Technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Laboratory of Molecular Human Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by V. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»;

Berkovich Olga A., Dr. Sc., Professor of the Department of Therapy Faculty with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease Research Institute of Cardiovascular Diseases Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Baranova Elena I., Dr. Sc., Professor of the Department of Therapy Faculty with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics; Director of Scientific Research Institute of Cardiovascular Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of Research Laboratory Metabolic Syndrome Almazov National Medical Research Centre.