

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Беспалова И.Д.<sup>1</sup>, Рязанцева Н.В.<sup>1</sup>, Калюжин В.В.<sup>1</sup>, Осихов И.А.<sup>1</sup>, Мурашев Б.Ю.<sup>1</sup>,  
Медянцев Ю.А.<sup>2</sup>, Рудницкий В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> МУЗ «Томская центральная районная больница», г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни в сочетании с метаболическим синдромом у мужчин и женщин.

**Материал и методы.** Обследовано 46 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) (артериальное давление менее 180/110 мм рт. ст.) в сочетании с метаболическим синдромом (МС). Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием, принятым в специализированной кардиологической клинике, определялись концентрации в сыворотке крови лептина, адипонектина, резистина и висфатина и уровень маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, неоптерина и фибриногена), оценивался уровень спонтанной продукции цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, INFγ и MCP-1) и активных форм кислорода, а также уровень экспрессии CD4-, CD8- и CD36-маркеров мононуклеарными лейкоцитами крови.

**Результаты.** Установлено, что гормональный статус жировой ткани у женщин с ГБ в сочетании с МС характеризуется более высоким уровнем лептина и адипонектина в сыворотке крови, чем у мужчин.

Определены значительная роль адипокинового дисбаланса в механизмах МС и системного воспаления у данной категории больных и гендерные особенности. При этом для мужчин в развитии вышеперечисленных патологических проявлений наибольшее значение имеет гипoadипонектинемия, а для женщин – гиперлептинемия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболический синдром, адипокины, маркеры воспаления.

### Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом (МС), и разработку новых патогенетических подходов в их лечении, данный симптомокомплекс продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины ввиду высокой его распространенности, а также в связи с тем, что его компоненты лежат в основе развития и осложнений социально значимых болезней – основных причин смертности и снижения качества жизни населения [1–8].

На примере большого числа клинических и экспериментальных исследований было доказано, что в патогенезе МС весомую роль играет воспаление низкой степени выраженности («вялотекущее», «субклиническое»). Системная воспалительная реакция в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых механизмов патогенеза хронических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, а также их осложнений. Это положение было обосновано повышением концентраций белков острой фазы и ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с признаками МС и ассоциированными с ним заболеваниями [1, 5–7, 9, 10].

Согласно классификации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), основным компонентом

✉ Беспалова Инна Давидовна, тел. 8-903-953-1237;  
e-mail: innadave@2000.ru

МС является абдоминальное ожирение [2]. В связи с этим можно предполагать, что воспаление при МС будет характеризоваться регулирующим влиянием на данный процесс биологически активных веществ (БАВ) (адипокинов), в большом количестве синтезируемых метаболически активной жировой тканью [9–12].

Важная роль адипокинов подтверждается тем фактом, что жировая ткань – крупнейший орган в теле человека, а следовательно, общее количество секретируемых ею БАВ может оказывать значительное системное влияние на организм [12]. Различные адипокины могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на энергетический баланс и тканевый гомеостаз.

Хорошо известно, что любой воспалительный процесс реализуется при участии иммунокомпетентных клеток, активированных различными повреждающими факторами и выделяющих цитокины и активные формы кислорода (АФК) [13]. Однако клеточные и молекулярные механизмы воспаления и окислительного стресса у пациентов с МС исследованы недостаточно, при этом не исключается влияние адипокинов на изучаемые процессы [14].

Цель исследования – изучить особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни в сочетании с МС у мужчин и женщин.

## Материал и методы

В амбулаторных условиях проведено одномоментное (поперечное) исследование 46 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (артериальное давление (АД) менее 180/110 мм рт. ст.) [15] в сочетании с метаболическим синдромом (основная группа), диагностированными согласно рекомендациям ВНОК [2]. Средний возраст пациентов составил  $(54,32 \pm 8,54)$  года, длительность артериальной гипертензии (АГ) на момент исследования –  $(10,1 \pm 8,6)$  года. Абсолютное большинство пациентов представлено женщинами – 36 (78,3%). Лиц с симптоматической АГ, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и с заболеваниями воспалительной природы другой локализации в исследование не включали. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) (регистрационный № 1707).

Для оценки степени ожирения и характера распределения жира проведены измерения антропометрических параметров: массы тела, роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), сагиттального

абдоминального диаметра (СА). Также определяли индекс массы тела (ИМТ) и индекс ОТ/ОБ; объем общей жировой ткани (ООЖТ, л) по формуле  $1,36 \times \text{масса тела/рост} - 42$ ; объем висцеральной жировой ткани (ОВЖТ, л) по формуле  $0,731 \times \text{СА} - 11,5$ ; объем подкожной жировой ткани (ОПЖТ, л) по формуле  $\text{ООЖТ} - \text{ОВЖТ}$ . Висцеральный тип ожирения устанавливался при значениях ОТ более 80 см для женщин и более 94 см для мужчин, индекса ОТ/ОБ – 0,9 и выше и СА более 25 см [2, 16, 17]. Артериальное давление измерялось в стандартных условиях. На автоматическом биохимическом анализаторе АВХ 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. Концентрацию фибриногена в крови устанавливали хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ОО «Технология-Стандарт», Барнаул). Содержание лептина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием сэндвич-метода (ELISA) с набором производства Diagnostics Biochem Inc. Leptin ELISA (Канада), адипонектина – с набором AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit (США), резистина – с набором Bio Vender Human Resistin ELISA Kit (США), висфатина – с набором ReyBio Visfatin Enzyme Immunoassay Kit (США), 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 – НОМА). Значение индекса НОМА-IR более 2,77 соответствует ИР.

Мононуклеарные лейкоциты больных ГБ в сочетании с МС выделяли в стерильных условиях из плазмы крови методом градиентного центрифугирования с использованием Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция) ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) [18]. Количество полученных мононуклеарных лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии (AxioStar plus, Carl Zeiss, Германия). Определение жизнеспособности клеток осуществляли с применением 0,1%-го раствора трипанового синего.

Затем мононуклеарные лейкоциты в количестве  $1 \cdot 10^6/\text{мл}$  культивировали в полной культуральной среде (90% RPMI-1640 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Санкт-Петербург), 0,3 мг/мл L-глутамина) [18] при температуре  $36,6 \text{ }^\circ\text{C}$  и 5%  $\text{CO}_2$

в течение суток. Концентрацию интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерферона гамма (INF $\gamma$ ) и моноклеточного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1) определяли в суточных супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов методом ELISA с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) в соответствии с инструкциями производителя.

Определение поверхностных маркеров лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и моноцитов CD36<sup>+</sup> осуществляли с использованием соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранными CD-рецепторами согласно инструкции производителей МКАТ (Beckman Coulter, Франция и BD Biosciences, США), оценку спонтанной продукции АФК выполняли с применением красителя с заблокированной флуоресценцией – ди-хлорфлуоресцеина диацетата (Sigma Aldrich, США). Оценку вышеперечисленных 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, и гейтах моноцитов, положительных к CD36-FITC, уровень АФК в клетке рассчитывали как отношение суммарной интенсивности свечения к количеству мононуклеарных лейкоцитов. Результаты исследования выражали в условных единицах.

Абдоминальное ожирение разной степени, гипертриацилглицеролемиа, повышение концентрации в сыворотке крови ЛПНП и (или) снижение концентрации ЛПВП той или иной степени выраженности выявлены у всех пациентов, однако в момент исследования ни один из них не получал гиполипидемическую терапию. Нарушенная толерантность к глюкозе диагностирована у 8 (17,4%) пациентов (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л) [2].

Все участники исследования в течение различного времени (в зависимости от продолжительности АГ) получали гипотензивную терапию в виде комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика (21 человек, 45,7%), либо  $\beta$ -адреноблокатора и диуретика (15 больных, 32,6%), либо блокаторов медленных кальциевых каналов и диуретика (10 пациентов, 21,7%) в индивидуально подобранных дозах. В качестве диуретического средства всем пациентам был назначен индапамид, который существенно не влияет на метаболизм и показан па-

циентам такого профиля. При данной терапии целевой уровень АД (менее 130/85 мм рт. ст.) [2] был достигнут у абсолютного большинства больных (42 человека, 91,3%).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Качественные признаки представлены в виде  $n$ , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе соответственно), количественные данные – в виде среднего значения  $M$  и стандартного отклонения  $SD$  либо в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей –  $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ ) при отсутствии нормального распределения переменных. Проверка нормальности распределения производилась методом Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения большинства переменных при сравнении средних групповых количественных признаков применялся тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки статистической взаимосвязи между показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

Для установления гендерных особенностей выраженности клинко-метаболических и гормональных нарушений проведен сравнительный анализ всех изучаемых нами показателей в группах больных с МС, разделенных по полу. В табл. 1 представлены концентрации изучаемых гормонов жировой ткани. При этом статистически значимые различия по клинко-метаболическим проявлениям МС у мужчин и женщин не обнаружены.

Таблица 1

Гормональная активность жировой ткани у мужчин и женщин с МС ( $Me$ ( $LQ$ ; $UQ$ ))			
Показатель	Мужчины (10 человек)	Женщины (36 человек)	$p$
Лептин, нг/мл	14,98 (8,88; 25,05)	43,42 (22,50; 78,61)	0,00306
Адионектин, нг/мл	19,15 (12,93; 25,92)	26,47 (20,54; 34,33)	0,02084
Резистин, нг/мл	4,31 (3,30; 6,66)	4,73 (3,63; 6,57)	0,81124
Висфатин, нг/мл	27,76 (20,89; 28,24)	28,24 (20,73; 28,62)	0,47366

Примечание.  $p$  – уровень статистической значимости межгрупповых различий.

У женщин с МС концентрация лептина и адипонектина в сыворотке крови была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у мужчин, что согласуется с результатами исследований других авторов [19–21].

Для дополнительного изучения указанных выше гендерных особенностей взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и клинко-метаболических

симптомов МС выполнен корреляционный анализ изучаемых переменных отдельно в группах пациентов, выделенных по полу (табл. 2, 3).

Таблица 2

Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными симптомами МС, маркерами системного воспаления и адипокинами у мужчин				
Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
Возраст, лет	–	–	–	–
Масса тела, кг	0,683	–0,903	–	–
Рост, см	–	–	–0,620	–
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,883	–0,767	–	–
ОТ, см	0,933	–0,758	–	–
ОБ, см	0,750	–0,842	–	–
ОТ/ОБ	0,850	–0,660	–	–
САД, мм рт. ст.	0,820	–0,638	–	–
ООЖТ, л	0,783	–0,879	–	–
ОПЖТ, л	0,783	–0,903	–	–
ОВЖТ, л	0,820	–0,638	–	–
САД, мм рт. ст.	0,766	–	–	–
ДАД, мм рт. ст.	0,726	–	–	–
ТАГ, ммоль/л	–	–0,733	–	–
ЛПНП, ммоль/л	–	–	–	–0,636
ЛПВП, ммоль/л	–	–	0,778	–
Инсулин, мкМЕД/мл	0,667	–0,648	–	–
НОМА	0,717	–0,756	–	–
вчСРБ, мг/л	–	–0,855	–	–
Фибриноген, г/л	–	–	–	–0,459
Неоптерин, нмоль/л	–	–	–	–0,667

Примечание. Здесь и в табл. 3: (–) – отсутствие статистически значимой взаимосвязи; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; НОМА – Homeostasis Model Assessment.

Таблица 3

Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные взаимосвязи ( $r$ ) между клинико-лабораторными симптомами МС, маркерами системного воспаления и адипокинами у женщин				
Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл	Резистин, нг/мл	Висфатин, нг/мл
Возраст, лет	0,448	–	–	–
Масса тела, кг	0,813	–	–	–
Рост, см	–	–	–	0,394
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,785	–	–	–
ОТ, см	0,727	–	–	–
ОБ, см	0,775	–	–	–
ОТ/ОБ	0,409	–	–	–0,347
САД, мм рт. ст.	0,764	–	–	–
ООЖТ, л	0,813	–	–	–
ОПЖТ, л	0,775	–	–	–
ОВЖТ, л	0,764	–	–	–
САД, мм рт. ст.	0,544	–	–	–
ДАД, мм рт. ст.	0,451	–	–	–
ОХС, ммоль/л	0,279	–	–	–
ТАГ, ммоль/л	0,486	–0,339	–	–
ЛПНП, ммоль/л	0,378	–	–	–
МК, ммоль/л	0,386	–	–	–
Инсулин, мкМЕД/мл	0,477	–	–	–
НОМА	0,483	–	–	–
вчСРБ, мг/л	0,599	–0,384	–	–
Фибриноген, г/л	0,390	–	–	–0,459
Неоптерин, нмоль/л	0,483	–	–	–

Сравнительный анализ корреляционных матриц мужчин и женщин позволил обнаружить ряд особенностей взаимосвязи изучаемых показателей (гормональная активность жировой ткани и другие показатели), связанных с полом.

Так, у мужчин обнаружено большое число сильных обратных корреляций уровня адипонектина с большим числом клинико-метаболических проявлений МС, включая концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и отсутствие положительных связей концентрации лептина с маркерами системного воспаления. Данный феномен можно объяснить особенностями распределения жировой ткани у мужчин и женщин, так как известно, что и лептин, и адипонектин в большем количестве синтезируются клетками подкожной жировой ткани, а также влиянием половых гормонов [22], с этим связаны преобладание концентраций этих адипокинов в крови женщин и небольшая роль снижения концентрации адипонектина в развитии у них МС.

Установлен факт отрицательной взаимосвязи роста и концентрации резистина у мужчин и положительной взаимосвязи роста и концентрации висфатина у женщин. С возрастом коррелировал только уровень лептина в группе женщин.

На следующем этапе научного поиска проводилась оценка спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови цитокинов как важного показателя системного воспалительного ответа.

Корреляционный анализ позволил установить статистически значимые взаимосвязи уровня спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$  и MCP-1) с гормональной активностью жировой ткани в обеих группах пациентов. Однако у мужчин обнаружена отрицательная взаимосвязь концентрации адипонектина в сыворотке крови с уровнем спонтанной продукции TNF $\alpha$  ( $r = -0,758$ ;  $p < 0,05$ ) и MCP-1 ( $r = -0,757$ ;  $p < 0,05$ ), а у женщин выявлена положительная взаимосвязь концентрации лептина с уровнем спонтанной продукции этих же цитокинов ( $r = 0,620$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,525$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

При изучении влияния адипокинов на уровень спонтанной продукции АФК мононуклеарными лейкоцитами и на уровень экспрессии ими CD-маркеров также проведен корреляционный анализ. Обнаружены особенности взаимосвязей изучаемых показателей, связанные с полом: у мужчин выявлена только отрицательная связь уровня продукции АФК моноцитами с концентрацией адипонектина в сыворотке крови ( $r = -0,636$ ;  $p < 0,05$ ), у женщин концентрация лептина имела положительную взаимосвязь с уровнем продукции АФК, моноцитами ( $r = 0,524$ ;  $p < 0,05$ ) и лимфоцитами ( $r = 0,603$ ;  $p < 0,05$ ), а также относительным

количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,365$ ;  $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами исследований некоторых авторов [23]. Имела место положительная взаимосвязь концентрации висфатина с удельным весом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,445$ ;  $p < 0,05$ ) и CD36<sup>+</sup>-моноцитов ( $r = 0,338$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В настоящее время существуют неоспоримые доказательства того, что адипоциты могут функционировать в качестве эндокринных секреторных клеток. Секретируемые белой жировой тканью гормоноподобные вещества (адипокины), действуя эндокринно, реализуют свое системное влияние в организме, существенно влияя на развитие метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [9–12]. При этом роль ряда, казалось бы, изученных адипокинов в патогенезе воспаления при МС и ассоциированных с ним заболеваний трактуется исследователями неоднозначно. Эволюция взглядов на роль жировой ткани в организме произошла за достаточно короткий исторический промежуток времени. Вместе с тем, представления о функциональном предназначении секретируемых ею факторов еще формируются. Этим объясняются противоречивые результаты исследований последних лет, что является основанием для дальнейшего изучения значения дисбаланса адипокинов в патогенезе ожирения, МС и ассоциированных с ним заболеваний.

Лептин – гормон, основной эффект которого направлен на подавление аппетита и расход энергии в организме, – является одним из наиболее изученных специфических для жировой ткани адипокинов. Известно, что МС и ожирение сопровождаются гиперлептинемией и лептинорезистентностью, при этом доказано участие гиперлептинемии в механизмах инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и системного воспаления у тучных людей [11, 12, 14], что согласуется с результатами наших исследований (см. табл. 2, 3).

Из литературных источников известно, что адипонектин – это адипокин, обладающий выраженным антиатерогенным и противовоспалительным действием. Известно также, что концентрации адипонектина в сыворотке крови тучных людей, особенно с абдоминальным ожирением, снижены [11, 19, 20]. Наличие большого количества отрицательных взаимосвязей концентрации этого адипокина с клинико-метаболическими маркерами МС, включая белки острой фазы, не противоречит данным литературы.

Исследования ряда авторов позволили установить, что мужчины и женщины имеют различную гормональную активность жировой ткани. Так, имеются факты, подтверждающие статистически значимое пре-

обладание концентраций адипонектина [19, 20], лептина [21, 22] и резистина [24] у женщин, что отчасти согласуется с полученными нами результатами (см. табл. 1). Эти различия связаны, с одной стороны, с особенностями распределения жировой ткани, так как лептин и адипонектин синтезируются преимущественно адипоцитами подкожно-жировой ткани, и влиянием половых гормонов – с другой: стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона и подавляющим действием тестостерона [21]. Некоторыми исследователями были установлены гендерные особенности взаимосвязи ряда адипокинов с инсулинорезистентностью [25]. Вместе с тем в доступной литературе данных о гендерных особенностях взаимосвязи адипокинового дисбаланса и активности системного воспалительного ответа при МС мы не обнаружили, что и определило актуальность настоящего исследования.

Корреляционный анализ, проведенный отдельно в группах мужчин и женщин, позволил установить некоторые особенности взаимосвязи гормонального статуса жировой ткани и компонентов МС (см. табл. 2, 3). Поскольку у мужчин было обнаружено значительно больше отрицательных статистически значимых взаимосвязей концентрации адипонектина и отсутствие положительных взаимосвязей уровня лептина с маркерами системного воспаления, можно считать, что в развитии МС для мужчин низкий уровень адипонектина имеет большее значение, чем для женщин, для которых первостепенное значение имеет гиперлептинемия (см. табл. 3).

Данная точка зрения подтверждается особенностями взаимосвязи адипокинового дисбаланса и уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и АФК в гендерных группах: у мужчин гипoadипонектинемии, с одной стороны, и уровня спонтанной продукции провоспалительных TNF $\alpha$  и MCP-1, а также АФК мононуклеарными лейкоцитами крови – с другой, а у женщин – гиперлептинемии и этих же показателей, что объясняется способностью адипокинов влиять на иммунокомпетентные клетки, стимулируя в них синтез провоспалительных цитокинов и АФК. Положительная взаимосвязь уровня лептина и висфатина с уровнем экспрессии ряда CD-маркеров свидетельствует о влиянии адипокинов также на дифференцировку клеток.

Результаты исследований патогенетической роли резистина и висфатина при МС и ассоциированных с ним заболеваниях противоречивы [11, 12], что и объясняет наш интерес к этой проблеме. Однако полученные на данном этапе научного поиска результаты не позволяют сделать убедительное заключение об участии этих адипокинов в патогенезе МС.

## Заключение

Таким образом, гормональный статус жировой ткани у женщин с ГБ в сочетании с МС характеризуется более высоким уровнем лептина и адипонектина в сыворотке крови, чем у мужчин.

Установлена не только значительная роль адипокинового дисбаланса в механизмах МС и системного воспаления у данной категории больных, но и изучены гендерные особенности. При этом для мужчин в развитии вышеперечисленных патологических проявлений наибольшее значение имеет гипoadипонектинемия, а для женщин – гиперлептинемия.

Результаты проведенного исследования могут лечь в основу разработки патогенетически обоснованной терапии МС, направленной на коррекцию адипокинового дисбаланса с учетом гендерных особенностей.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Федеральной 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 Президента Российской Федерации, № НШ-4184.2014.7.*

## Литература

1. *Маколкин В.И.* Метаболический синдром. М.: Мед. информ. агентство, 2010. 144 с.
2. *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.
3. *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. V. 56, № 14. P. 1113–1132.
4. *Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В. и др.* Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия.* 2012. Т. 18, № 4. С. 304–309.
5. *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.
6. *Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В. и др.* Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами воспаления // *Бюл. сиб. медицины.* 2013. Т. 12, № 6. С. 5–12.
7. *Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В. и др.* Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия.* 2013. Т. 19, № 5. С. 428–434.
8. *Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д. и др.* Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // *Терапевт. архив.* 2012. № 12. С. 18–22.
9. *Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. и др.* Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* 2013. № 2. С. 5–9.
10. *Осиков И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А. и др.* Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме // *Бюл. сиб. медицины.* 2013. Т. 12, № 6. С. 144–153.
11. *Драпкина 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 орган эндокринной системы // *Проблемы эндокринологии.* 2009. Т. 55, № 1. С. 38–44.
13. *Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Кайгородова Е.В. и др.* Состояние системы MAP-киназ JNK и P38 в мононуклеарных лейкоцитах крови при воспалении // *Мед. иммунология.* 2009. Т. 11, № 6. С. 515–522.
14. *Беспалова И.Д.* Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме // *Бюл. сиб. медицины.* 2014. Т. 13, № 1. С. 20–26.
15. *Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов.* М., 2008. 186 с.
16. *Бекезин В.В.* Сагиттальный абдоминальный диаметр в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2004. № 3–4. С. 186–188.
17. *Sjostrom C.D., Lissner L., Sjostrom L.* Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study Swedish Obese Subjects // *Obes. Res.* 1997. V. 5, № 6. P. 519–530.
18. *Томлян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н.* Стандартизация иммунофенотипирования крови и костного мозга человека // *Клинич. лаб. диагностика.* 2002. № 1. С. 44–50.
19. *Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др.* Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия.* 2009. Т. 15, № 3. С. 309–313.
20. *Laughlin G., Barret-Connor E., May S.* Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role endogenous sex hormones // *Int. J. Obes.* 2007. V. 31, № 3. P. 457–465.
21. *Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.А., Ровда Ю.И.* Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // *Педиатрия.* 2009. Т. 88, № 6. С. 6–13.
22. *Janeskova R.* The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology // *Physiol. Pes.* 2001. V. 50. P. 443–459.
23. *Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М.* Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена // *Мед. иммунология.* 2013. Т. 15, № 5. С. 465–470.
24. *Бафанова А.В.* Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома // *Генетика.* 2008. Т. 44, № 10. С. 1338–1355.
25. *Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М. и др.* Гендерные особенности связи адипокинов с инсулинорезистентностью у пациентов с факторами риска // *Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии».* М., 2012. С. 82.

Поступила в редакцию 05.05.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

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

Рязанцева Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Осиков Иван Анатольевич – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Мурашев Борис Юрьевич – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Медянцеv Юрий Анатольевич – врач-терапевт высшей категории МУЗ «Томская центральная районная больница» (г. Томск).

Рудницкий Владислав Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры социальной работы, социальной и клинической психологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Беспалова Инна Давидовна, тел.: 8-903-953-1237; e-mail: innadave@2000.ru

## GENDER FEATURES OF INTERACTION HORMONAL ACTIVITY ADIPOSE TISSUE AND PROINFLAMMATORY STATUS IN HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME

Bespalova I.D.<sup>1</sup>, Ryazantseva N.V.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>1</sup>, Osikhov I.A.<sup>1</sup>, Murashev B.Yu.<sup>1</sup>, Medyantsev Yu.A.<sup>2</sup>, Rudnitsky V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Municipal Healthcare Institution "Tomsk Central Regional Hospital", Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Objective:** research gender features of relationship of hormonal activity of adipose tissue and proinflammatory status with essential hypertension (EH) in combination with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Were examined 46 patients with essential hypertension stage (BP < 180/110 mm Hg.) in conjunction with the metabolic syndrome. Along with a complete clinical, laboratory and instrumental examination adopted in specialized cardiological clinic, were defined concentrations in serum leptin, adiponectin, resistin and visfatin and the level of markers of systemic inflammation (C-reactive protein, neopterin and fibrinogen), was assessed the level of spontaneous production of cytokines and active oxygen species and the expression level of CD4, CD8 and CD36 – blood mononuclear leukocytes markers.

**Results and conclusions.** It was established that the hormonal status of adipose tissue have women with EH combined with MS are characterized by higher levels of leptin and adiponectin in blood serum than in men.

It was established not only a significant role adipokin imbalance in mechanisms of MS and systemic inflammation in these patients category, but also were studied gender characteristics. While for men in the development of the above pathological manifestations hipoadiponektinemia has the most meaning, and for women – hyperleptinemia.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, adipokines, inflammatory markers.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 12–19*

### References

1. Makolkin V.I. [Metabolic syndrome]. Moscow, Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publ., 2010. 144 p. (in Russian).
2. Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. [References of experts of the All-Russia society of cardiologists on diagnostics and treatment of a metabolic syndrome (the second revision)]. Moscow, Doctor. Ru Publ., 2010. 18 p. (in Russian).
3. 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.
4. Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V. Quality of life in patients with essential hypertension and metabolic

- syndrome. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial hypertension*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 304–309.
5. Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu. A. Quality of life in patients with coronary heart disease: interrelation with components of metabolic syndrome and markers of systemic inflammation. *Bull. sibirskoy meditsini – Bulletin of Siberian medicine*, 2012, vol. 11, no. 6, pp. 17–20.
  6. Bespalova I.D., Bychkov V.A., Kalyuzhin V.V. et al. Quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome: relationship with markers of inflammation. *Bull. Sibirskoy Meditsini – Bulletin of Siberian medicine*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 5–12.
  7. Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Ryazantseva N.V. et al. Hyperleptinemia influence on quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial Hypertension*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 428–434.
  8. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Bespalova I.D. et al. Quality of life in patients with coronary heart disease associated with the metabolic syndrome: results of the factor analysis. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archives*, 2012, no. 12, pp. 18–22.
  9. Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V. et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and its associated diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) – Siberian Medical Journal*, 2013, no. 2, pp. 5–9.
  10. Osikhov I.A., Bespalova I.D., Bychkov V.A. et al. Impaired intercellular interactions in the pathogenesis of inflammation of adipose tissue and metabolic syndrome. *Bull. sibirskoy meditsini – Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 144–153.
  11. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O. Adipokines and cardiovascular diseases: impact on pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial Hypertension*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 203–208.
  12. Shvarts V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problemy endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 2009, vol. 55, no. 1, pp. 38–44.
  13. Chasovskikh N.Yu., Ryazantseva N.V., Kaygorodova E.V. et al. System state of MAP-kinases JNK and p38 in mononuclear blood leukocytes in inflammation. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 6, pp. 515–522.
  14. Bespalova I.D. Leptin as an inducer of inflammation and oxidative stress by metabolic syndrome. *Bull. sibirskoy meditsini – Bulletin of Siberian medicine*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 20–26.
  15. *Klinicheskie rekomendacii Evropejskogo obshestva kardiologov* [ESC Committee for Practice Guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe]. Moscow, 2008. 186 p.
  16. Bekezin V.V. Sagittal abdominal diameter in the diagnosis of visceral obesity in children and adolescents. *Russian Journal of Medical and Biological nam. of Acad. I.P. Pavlov*, 2004, no. 3–4, pp. 186–188 (in Russian).
  17. Sjostrom C.D., Lissner L., Sjostrom L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study Swedish Obese Subjects. *Obes. Res.*, 1997, vol. 5, no. 6, pp. 519–530.
  18. Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.N. Standardization of immunophenotyping of blood and bone marrow. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 1, pp. 44–50.
  19. Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, figures of lipid and carbohydrate metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial Hypertension*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 309–313.
  20. Laughlin G., Barret-Connor E., May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role endogenous sex hormones. *Int. J. Obes.*, 2007, vol. 31, no. 3, pp. 457–465.
  21. Minyaylova N.N., Sundukova E.L., Rovda Yu.I. Hyperleptinemia and its clinical association with the metabolic syndrome, insulin resistance in children and adolescents. *Pediatriya – Pediatrics*, 2009, vol. 88, no. 6, pp. 6–13.
  22. Janeckova R. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Pes.*, 2001, vol. 50, pp. 443–459.
  23. Salikhova A.F., Farkhutdinova L.M. Immunological features of obesity and their relationship with impaired glucose and lipid metabolism. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2013, vol. 15, no. 5, pp. 465–470.
  24. Baranova A.V. Genetics adipokines: secretory imbalance adipose tissue as the basis of the metabolic syndrome. *Genetika – Genetics*, 2008, vol. 44, no. 10, pp. 1338–1355.
  25. Boyarinova M.A., Rotar' O.P., Erina A.M. et al. [Gender features of association adipokines with insulin resistance in patients with risk factors]. *Materialy Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov "Integratsiya znaniy v kardiologii"* [Materials of the Russian National Congress of Cardiology "Integration of knowledge in cardiology"]. Moscow, 2012. P. 82.

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

Ryazantseva Natalia V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhin Vadim V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Osikhov Ivan A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Murashev Boris Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Medyantsev Yury A., Municipal Healthcare Institution "Tomsk Central Regional Hospital", Tomsk, Russian Federation.

Rudnitsky Vladislav A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Bespalova Inna D., Ph. +7-903-953-1237; e-mail: innadave@2000.ru