

Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Цель. Определить особенности экспрессии и секреции ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) подкожными, эпикардальными и периваскулярными адипоцитами в зависимости от степени поражения коронарного русла (КР) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов с ИБС, среди которых 35 — с умеренным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (≤ 22 баллов по SYNTAX Score), 22 — с тяжелым (23-31 балл), 29 — с крайне тяжелым (≥ 32 баллов). В качестве группы сравнения обследовано 52 пациента с пороками сердца. Во время планового хирургического вмешательства были получены образцы жировой ткани (ЖТ) для последующего культивирования и определения экспрессии гена PAI-1 и секреции PAI-1 в супернатантах ЖТ различной локализации. Статистический анализ был выполнен с помощью Statistica 10.0.

Результаты. При ИБС повышена продукция PAI-1 во всех трех типах ЖТ и плазменная концентрация PAI-1 по сравнению с пациентами с пороками сердца. Эпикардальная ЖТ (ЭЖТ) лиц с коронарогенной патологией отличается максимальными уровнями экспрессии и секреции PAI-1 относительно пациентов с пороками сердца и жировых депо подкожной и периваскулярной (ПВЖТ) локализации. Умеренное поражение КР (< 22 баллов по SYNTAX Score) характеризуется наименьшей экспрессией, секрецией PAI-1 во всех типах ЖТ и плазменной концентрацией PAI-1. Выявлены прямые корреляции экспрессии и секреции PAI-1 в ЭЖТ и ПВЖТ, плазменного уровня PAI-1 с его секрецией в ЭЖТ у пациентов с ИБС и с пороками сердца. Прямая корреляция плазменного уровня PAI-1 и его секреции в ПВЖТ обнаружена только при ИБС.

Заключение. При ИБС наблюдается не только повышение плазменного уровня PAI-1, но и увеличение экспрессии гена PAI-1 и секреции PAI-1 во всех трех типах ЖТ по сравнению с пациентами с пороками сердца. Предикторами тяжелого/крайне тяжелого поражения КР при ИБС являются экспрессия и секреция PAI-1 в ЭЖТ, плазменный уровень PAI-1 и возраст.

Ключевые слова: экспрессия, секреция, ингибитор активатора плазминогена-1, эпикардальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Белик Е. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Бычкова Е. Е. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Кузьмина А. А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4807-7686, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Барбараш О. Л. — д.м.н. профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sionina.ev@mail.ru

ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КР — коронарное русло, КШ — коронарное шунтирование, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, IL — интерлейкин, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , TNF- α — фактор некроза опухоли- α .

Рукопись получена 31.01.2022

Рецензия получена 27.02.2022

Принята к публикации 04.03.2022



Для цитирования: Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А., Иванов С. В., Барбараш О. Л. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866. doi:10.15829/1560-4071-2022-4866. EDN C1CRBY

Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases

Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Bychkova E. E., Kuzmina A. A., Ivanov S. V., Barbarash O. L.

Aim. To determine the features of expression and secretion of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) by subcutaneous, epicardial and perivascular adipocytes depending on the complexity of coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 86 patients with CAD, including 35 with moderate atherosclerotic lesions of the coronary arteries (CA) (SYNTAX Score ≤ 22), 22 with severe (SYNTAX Score of 23-31 points), 29 with extremely severe (SYNTAX Score ≥ 32). As a comparison group, 52 patients with heart defects were examined. During an elective surgical intervention, adipose tissue (AT) samples were obtained for subsequent cultivation and determination of PAI-1 gene expression and PAI-1 secretion in AT supernatants of various localizations. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0.

Results. In CAD, PAI-1 production in all three types of AT and plasma PAI-1 concentration were increased compared with patients with heart defects. Epicardial

AT (EAT) in CAD was characterized by the maximum levels of expression and secretion of PAI-1 relative to patients with heart defects and subcutaneous and perivascular (PVAT) fat depots. Moderate coronary involvement (adipose tissue < 22) is characterized by the lowest expression and secretion of PAI-1 in all types of AT and plasma concentration of PAI-1. Direct correlations of PAI-1 expression and secretion in EAT and PVAT and plasma PAI-1 level with its secretion in EAT in patients with CAD and heart defects were revealed. A direct correlation between the plasma level of PAI-1 and its secretion in PVAT was found only in CAD.

Conclusion. In CAD, there is not only an increase in the plasma PAI-1 level, but also an increase in the expression of PAI-1 gene and the secretion of PAI-1 in all three types of AT compared with patients with heart defects. PAI-1 expression and secretion in EAT, PAI-1 plasma level, and age are predictors of severe/extremely severe coronary involvement in CAD.

Keywords: expression, secretion, plasminogen activator inhibitor-1, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Belik E. V.* ORCID: 0000-0003-3996-3325, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Bychkova E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Kuzmina A. A. ORCID: 0000-0002-4807-7686, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
sionina.ev@mail.ru

Received: 31.01.2022 **Revision Received:** 27.02.2022 **Accepted:** 04.03.2022

For citation: Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Bychkova E. E., Kuzmina A. A., Ivanov S. V., Barbarash O. L. Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4866. doi:10.15829/1560-4071-2022-4866. EDN CICRBY

Ранее проведенные исследования показали потенциальную роль висцеральной жировой ткани (ЖТ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Считается, что совокупность экспрессии генов и их секреторных продуктов в висцеральном депо более атерогенна по сравнению с таковой в подкожном [1]. Обсуждается взаимосвязь между повышением плазменного уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и риском развития атеросклероза и тромбоза, особенно, коронарного [2, 3]. Увеличение концентрации PAI-1 считается независимым предиктором инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4], маркером ожирения и компонентом метаболического синдрома [5]. Помимо участия в регуляции фибринолитического баланса, PAI-1 способен влиять на дифференцировку адипоцитов, рекрутинг воспалительных клеток в ЖТ, миграцию гладкомышечных клеток, деградацию клеточного матрикса и ангиогенез, способствуя образованию нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву [6].

Несмотря на повышенный интерес исследователей, механизмы, приводящие к гиперпродукции PAI-1, до сих пор не определены. Предполагается, что увеличение циркулирующего уровня PAI-1 обусловлено его избыточной продукцией ЖТ, что ведет к развитию и/или прогрессированию атеросклероза [7]. Адипоциты приобретают способность продуцировать PAI-1 в ответ на индукторы во время дифференцировки [1]. Индукторами синтеза PAI-1 являются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), интерлейкин-6 (IL-6) и IL-1, а также глюкокортикоиды, инсулин, адреналин, ангиотензин II, психологический и физический стресс [4]. Учитывая особенности расположения, транскриптома и секретома эпикардального и периваскулярного жирового депо, необходимо определение роли адипоцитокинов ЖТ различной локализации при ССЗ. Изучение механизмов, лежащих в основе повышения уровней PAI-1 у лиц с ИБС, имеет важное значение для выбора тактики лечения и определения прогноза. В связи с этим, целью исследования явилось определение особенностей экспрессии и секреции PAI-1 подкожными, эпикардальными и периваскулярными адипоцитами в зависимости от степени поражения коронарного русла (КР) у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В исследование, протокол которого был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, включено 86 пациентов с ИБС с наличием показаний к прямой реваскуляризации миокарда и 52 пациента с пороками сердца с показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца, подписавших добровольное информированное согласие. Средний возраст больных составил 64,0 (57,0;68,0) года. Критериями включения являлись: наличие клиники стенокардии I-III функционального класса и/или постинфарктного кардиосклероза; показаний к коронарному шунтированию (КШ) (с учетом данных коронарографии); возраст пациента до 75 лет; согласие на проведение исследования. Критериями включения для пациентов группы сравнения были: верифицированный приобретенный порок сердца (митральный или аортальный стеноз/недостаточность), согласие на проведение исследования. Критериями исключения для всех обследованных лиц служили: возраст >75 лет; наличие сахарного диабета I и II типа в анамнезе и/или выявленного при обследовании в период госпитализации; ИМ; IV функционального класса хронической сердечной недостаточности и стенокардия; клинически значимая сопутствующая патология (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания; отказ от проведения исследования). Всем больным при отсутствии противопоказаний назначалась комбинированная коронароактивная антитромботическая терапия в соответствии со стандартной практикой.

Среди обследованных лиц с ИБС преобладали мужчины (72%), в анамнезе чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии (91,9%), дислипидемии (25,6%), курения (68,6%), стенокардии (95,5%), отягощенной наследственности по ИБС (60,55%), многососудистого поражения КР (87,2%). Пациенты с пороками сердца характеризовались минимальным процентом факторов риска ССЗ и преобладанием мужчин (53,8%) (табл. 1).

Для определения степени поражения коронарных артерий (КА) при ИБС применялась балльная шкала SYNTAX Score (<http://www.syntaxscore.com/>), что позволило разделить пациентов на группы: умеренное (<22

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных лиц

Показатели	Пациенты с ИБС (n=86)	Пациенты с пороками сердца (n=52)	p
Мужской пол, n (%)	62 (72)	28 (53,8)	0,011
АГ, n (%)	79 (91,9)	15 (28,8)	0,002
Дислипидемия, n (%)	22 (25,6)	6 (11,5)	0,01
Курение, n (%)	59 (68,6)	12 (23,0)	0,003
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	29,5 (27,1;30,9)	25,9 (22,3;28,7)	0,61
Семейный анамнез ИБС, n (%)	52 (60,5)	15 (28,8)	0,013
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	7 (8,1)	0	-
Без признаков стенокардии, n (%)	3 (3,5)	52 (100)	0,001
Стенокардия II ФК, n (%)	35 (40,7)	0	-
Стенокардия III ФК, n (%)	48 (55,8)	0	-
ХСН II ФК, n (%)	13 (15,1)	7 (13,5)	0,31
ХСН III ФК, n (%)	9 (10,5)	23 (44,2)	0,012
ХСН III ФК, n (%)	5 (5,8)	17 (32,7)	0,005
1-сосудистое поражение КА, n (%)	4 (4,8)	0	-
2-сосудистое поражение КА, n (%)	7 (8,1)	0	-
Многососудистое поражение КА, n (%)	75 (87,2)	0	-
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	15 (17,4)	0	-
Фракция выброса, %, Me (Q25;Q75)	49,8 (43,0;56,0)	51,2 (43,0;57,5)	0,45

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

баллов по SYNTAX Score), тяжёлое (23-31 балл) и крайне тяжелое (≥ 32 балла) поражение КР. Во время проведения операции (КШ или коррекции пороков сердца) были получены биоптаты ЖТ подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации. Образцы ЖТ доставлялись в лабораторию, где в стерильных условиях изолировали адипоциты с последующим культивированием и получением супернатанта. Уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) *PAI-1* определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с использованием TaqMan™ (Applied Biosystems, США) в системе ViiA 7 Real-Time PCR (Applied Biosystems, США). Определение концентрации PAI-1 в супернатантах ЖТ различной локализации и плазме крови пациентов проведено методом иммуноферментного анализа PAI-1 Human ELISA (Invitrogen, США). Статистическая обработка результатов выполнена при помощи пакета статистических программ Statistica 10, непараметрических критериев. Количественные данные представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25;Q75). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении экспрессии *PAI-1* в ЖТ различной локализации максимальные уровни наблюдались в культуре эпикардиальных адипоцитов относительно подкожных и периваскулярных независимо от нозологической формы ССЗ. При этом у лиц с ИБС экспрессия *PAI-1* была выше, чем у пациентов с пороками сердца,

в 1,9 раза. Анализ в зависимости от топографического расположения локальных жировых депо показал, что при ИБС уровень мРНК *PAI-1* в эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) превышал показатели подкожной (ПЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) в 2,3 и 1,6 раза, соответственно, в группе с пороками сердца — в 1,3 и в 1,5 раза, соответственно. Наименьший уровень мРНК *PAI-1* выявлен в ПВЖТ лиц с пороками сердца, который был вдвое ниже, чем при ИБС. Экспрессия гена *PAI-1* в культурах подкожных адипоцитов статистически значимо не различалась в зависимости от нозологии ССЗ (рис. 1).

Поскольку существует мнение, что уровни мРНК адипоцитокинов в ЖТ не всегда и/или не в полной мере отражают продукцию биомаркеров [8], было проведено исследование секреторной активности адипоцитов изучаемых локальных жировых депо. Оценка уровня PAI-1 в супернатанте ЖТ различной локализации в зависимости от нозологии ССЗ продемонстрировала, что секреция PAI-1 в подкожной, ЭЖТ и ПВЖТ у пациентов с ИБС была выше, чем у лиц с пороками сердца в 1,3, 2,5 и 1,8 раза, соответственно. При ИБС эпикардиальные адипоциты характеризовались максимальным уровнем PAI-1 относительно подкожных и периваскулярных (в 1,4 и 3,0 раза, соответственно). У лиц с пороками сердца минимальная секреция PAI-1 наблюдалась в культуре периваскулярных адипоцитов и была ниже, чем в подкожных и эпикардиальных в 2,5 и 2 раза, соответственно (рис. 2). Плазменный уровень PAI-1 пациентов с ИБС превышал аналогичный показатель лиц с пороками сердца в 1,3 раза (рис. 3).

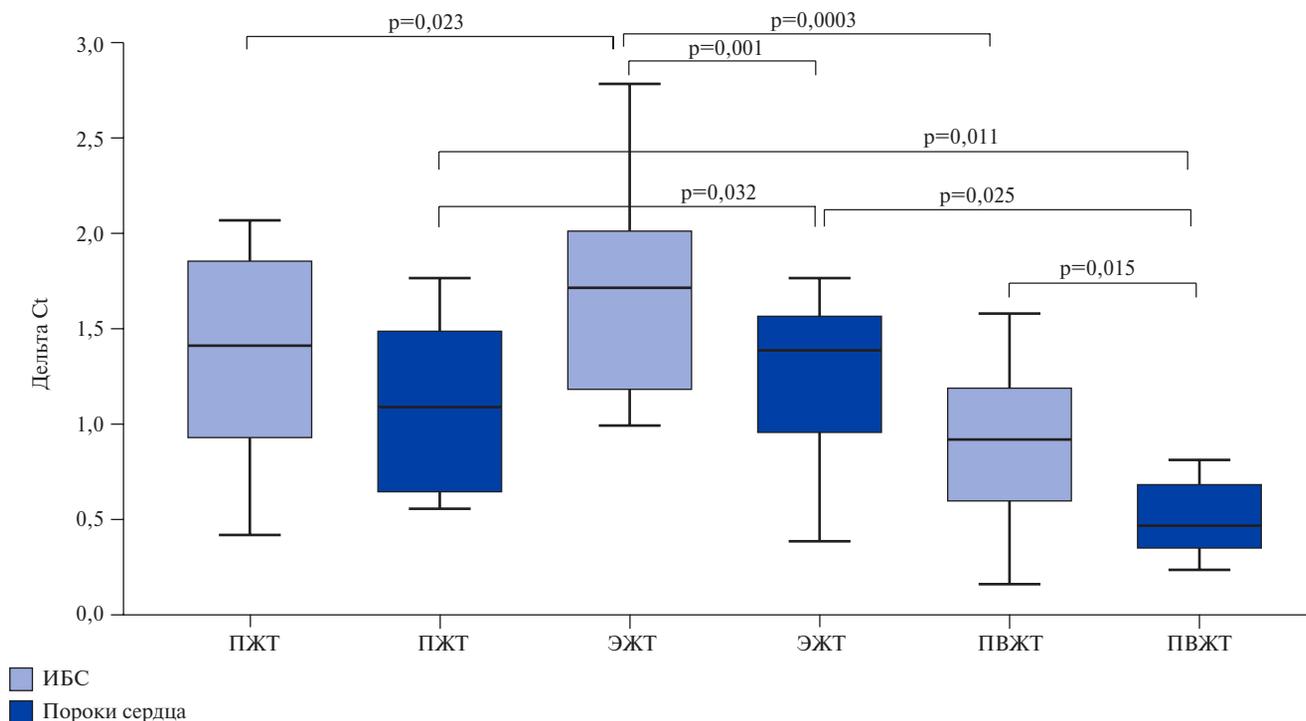


Рис. 1. Уровень PAI-1 в различных жировых депо у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

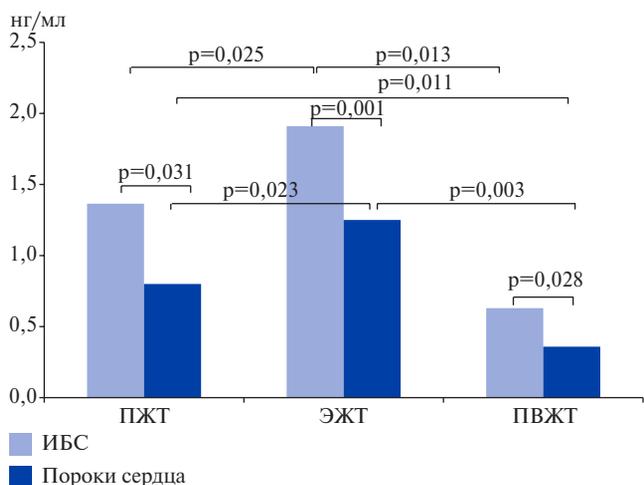


Рис. 2. Секретия PAI-1 адипоцитами различных жировых депо у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

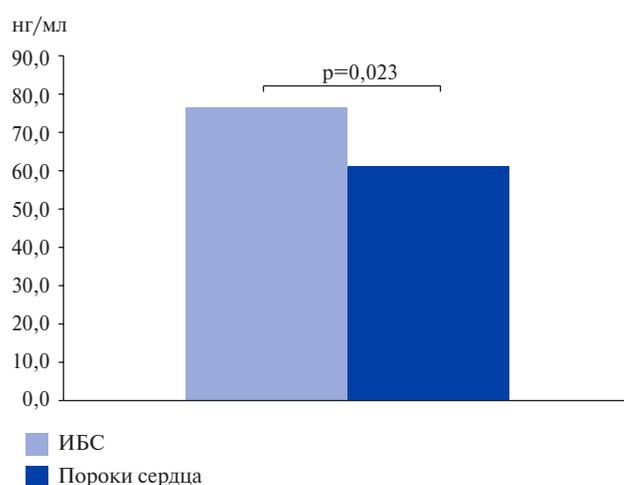


Рис. 3. Уровни PAI-1 в плазме крови у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Количество исследований взаимосвязи экспрессии PAI-1 и степени поражения КР мало, однако результаты такого вида работ представляют несомненный клинический интерес. Клиническая характеристика обследованных лиц с ИБС в зависимости от степени поражения КР представлена в таблице 2. У пациентов с тяжелым/крайне тяжелым поражением КР чаще наблюдался

отягощенный семейный анамнез по ИБС, ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака и 2-сосудистое поражение КА, чем у лиц с умеренным поражением (табл. 2). По другим характеристикам пациенты исследуемых групп были сопоставимы ($p \geq 0,05$).

При определении экспрессии PAI-1 в различных типах ЖТ у пациентов с ИБС с учетом степени атеросклеротического поражения наименьшие уровни экс-

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КР, n (%)

Показатели	Пациенты с умеренным поражением (≤ 22 балла SYNTAX Score), n=35	Пациенты с тяжелым поражением (23-31 балл), n=22	Пациенты с крайне тяжелым поражением (≥ 32 баллов), n=29	p
Мужской пол, n (%)	25 (71,4)	17 (77,3)	20 (68,9)	$p_{1,2}=0,38$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,3}=0,33$
АГ, n (%)	31 (88,6)	21 (95,5)	27 (93,1)	$p_{1,2}=0,23$ $p_{1,3}=0,35$ $p_{2,3}=0,46$
Дислипидемия, n (%)	9 (25,7)	5 (22,7)	8 (27,6)	$p_{1,2}=0,32$ $p_{1,3}=0,25$ $p_{2,3}=0,21$
Курение, n (%)	25 (71,4)	16 (72,7)	18 (62,1)	$p_{1,2}=0,45$ $p_{1,3}=0,28$ $p_{2,3}=0,18$
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	28,7 (25,5;30,8)	27,2 (23,2;31,4)	29,7 (25,3;31,9)	$p_{1,2}=0,31$ $p_{1,3}=0,47$ $p_{2,3}=0,26$
Семейный анамнез ИБС, n (%)	15 (42,9)	16 (72,7)	21 (72,4)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,02$ $p_{2,3}=0,28$
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	1 (2,8)	2 (9,1)	4 (10,3)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,22$
Стенокардия II ФК, n (%)	14 (40,0)	10 (45,5)	11 (37,9)	$p_{1,2}=0,35$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,3}=0,13$
Стенокардия III ФК, n (%)	19 (54,3)	12 (54,5)	17 (58,6)	$p_{1,2}=0,13$ $p_{1,3}=0,11$ $p_{2,3}=0,24$
ХСН I ФК, n (%)	5 (14,3)	3 (13,6)	5 (17,2)	$p_{1,2}=0,31$ $p_{1,3}=0,13$ $p_{2,3}=0,27$
ХСН II ФК, n (%)	4 (11,4)	2 (9,1)	3 (10,3)	$p_{1,2}=0,24$ $p_{1,3}=0,13$ $p_{2,3}=0,34$
ХСН III ФК, n (%)	2 (5,7)	1 (4,5)	2 (6,9)	$p_{1,2}=0,12$ $p_{1,3}=0,23$ $p_{2,3}=0,15$
1-сосудистое поражение КА, n (%)	3 (8,6)	1 (4,5)	0	$p_{1,2}=0,15$
2-сосудистое поражение КА, n (%)	1 (2,9)	2 (9,1)	4 (13,8)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,3}=0,31$
Многососудистое поражение КА, n (%)	31 (88,6)	19 (86,4)	25 (86,2)	$p_{1,2}=0,16$ $p_{1,3}=0,24$ $p_{2,3}=0,31$
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	5 (14,3)	4 (18,2)	6 (20,7)	$p_{1,2}=0,12$ $p_{1,3}=0,25$ $p_{2,3}=0,33$
Фракция выброса, %, Me (Q25;Q75)	54,5 (45,3;56,8)	51,3 (45,0;55,1)	49,7 (37,8;53,8)	$p_{1,2}=0,24$ $p_{1,3}=0,18$ $p_{2,3}=0,23$

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

прессии, секрети *PAI-1* во всех исследованных жировых депо, а также плазменного *PAI-1* наблюдались у пациентов с умеренным поражением КР по сравне-

нию с лицами с тяжелым и крайне тяжелым поражением (табл. 3). Так, уровень мРНК *PAI-1* при умеренном поражении КР был ниже, чем при тяжелом и крайне

Таблица 3

Экспрессия, секреция PAI-1 в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах и плазменный уровень у пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КР

Показатели	Локализация адипоцитов	Пациенты с умеренным поражением, n=35	Пациенты с тяжелым поражением, n=22	Пациенты с крайне тяжелым поражением, n=29	p
		1	2	3	
Экспрессия гена PAI-1, Дельта Ct	ПЖТ	1,21 (0,75;1,45)	1,69 (0,97;1,78)	1,75 (1,13;1,81)	p _{1,2} =0,031 p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,230
	ЭЖТ	1,28 (0,81;1,87)	1,83 (1,33;2,51)	1,89 (1,45;2,75)	p _{1,2} =0,021 p _{1,3} =0,013 p _{2,3} =0,283
	ПВЖТ	0,47 (0,11;0,83)	0,75 (0,33;1,12)	0,80 (0,45;1,32)	p _{1,2} =0,012 p _{1,3} =0,008 p _{2,3} =0,203
Секреция PAI-1, нг/мл	ПЖТ	0,75 (0,38;1,16)	1,29 (0,56;1,87)	1,43 (0,68;2,14)	p _{1,2} =0,031 p _{1,3} =0,011 p _{2,3} =0,251
	ЭЖТ	1,08 (0,45;1,51)	1,93 (1,27;2,54)	2,13 (1,48;2,82)	p _{1,2} =0,022 p _{1,3} =0,011 p _{2,3} =0,153
	ПВЖТ	0,32 (0,16;0,85)	0,55 (0,31;1,15)	0,69 (0,37;1,21)	p _{1,2} =0,021 p _{1,3} =0,017 p _{2,3} =0,113
Уровень PAI-1 в плазме, нг/мл		60,31 (48,19;71,3)	75,12 (58,24;80,66)	78,45 (56,11;86,23)	p _{1,2} =0,033 p _{1,3} =0,012 p _{2,3} =0,257

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PAI-1 — ингибитор активатор плазминогена-1.

тяжелом: в подкожной и ЭЖТ в 1,5 раза, в ПВЖТ в 1,6 раза. Аналогичные изменения в зависимости от степени поражения КА выявлены для секреции PAI-1 адипоцитами локальных жировых депо. При умеренном поражении КР концентрация PAI-1 в супернатанте адипоцитов была ниже, чем при тяжелом и крайне тяжелом поражении: в ПЖТ в 1,7 и 1,9 раза; в ЭЖТ в 1,8 и 2,0 раза; в ПВЖТ в 1,7 и 2,2 раза, соответственно. Плазменный уровень PAI-1 при умеренном поражении КР также был ниже, чем при тяжелом и крайне тяжелом поражении в 1,2 и 1,3 раза, соответственно (табл. 3).

Лица с тяжелым и крайне тяжелым поражением КР по изучаемым показателям статистически значимо не различались. При этом с увеличением степени поражения КА наблюдалась тенденция к повышению плазменного уровня и продукции PAI-1 адипоцитами с максимальными отклонениями в жировых депо сердечной локализации (табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие прямых взаимосвязей экспрессии PAI-1 и секреции ЭЖТ и ПВЖТ, плазменного уровня PAI-1 с его секретией эпикардиальными адипоцитами как у пациентов с ИБС, так и с пороками сердца. Однако прямая корреляция плазменного уровня PAI-1 и его секреции периваскулярными адипоцитами была выявлена только при ИБС (табл. 4). С помощью логистического регрессионного анализа обнаружено, что наиболее значимыми

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа

Показатель	Пациенты с ИБС	Пациенты с пороками сердца
Экспрессия PAI-1 в ЭЖТ, Дельта Ct	Секреция PAI-1 в ЭЖТ, нг/мл r=0,57, p=0,025	r=0,42, p=0,042
Экспрессия PAI-1 в ПВЖТ, Дельта Ct	Секреция PAI-1 в ПВЖТ, нг/мл r=0,51, p=0,013	r=0,27, p=0,032
Уровень PAI-1 в плазме, нг/мл	Секреция PAI-1 в ЭЖТ, нг/мл r=0,45, p=0,035	r=0,41, p=0,04
	Секреция PAI-1 в ПВЖТ, нг/мл r=0,66, p=0,018	r=0,11, p=0,46

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PAI-1 — ингибитор активатор плазминогена-1.

Таблица 5

Результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Экспрессия PAI-1 в ЭЖТ, Дельта Ct	2,25	1,63-6,98	p=0,002
Секреция PAI-1 в ЭЖТ, нг/мл	1,32	1,01-3,23	p=0,01
PAI-1 в плазме, нг/мл	1,58	1,32-4,92	p=0,003
Возраст, лет	1,25	1,23-5,32	p=0,022

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PAI-1 — ингибитор активатор плазминогена-1.

предикторами тяжелого/крайне тяжелого поражения КР при ИБС являются экспрессия и секреция PAI-1 в ЭЖТ, плазменный уровень PAI-1 и возраст (табл. 5).

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены особенности экспрессии и секреции PAI-1 адипоцитами локальных жировых депо пациентов с ССЗ. Так, для ЭЖТ лиц с ИБС характерна самая высокая продукция PAI-1 относительно ЖТ другой локализации и пациентов без поражения КР. Однако в исследовании Baker AR, et al. экспрессия *PAI-1* в ЭЖТ, напротив, была значительно ниже, чем в подкожной, абдоминальной или сальниковой ЖТ [9]. Авторы объясняют полученные значения эффектами статинов, принимаемых пациентами с ИБС, перенесших КШ, но, к сожалению, не указывают, каких именно статинов. Минимальная секреция PAI-1 была обнаружена в ПВЖТ пациентов с пороками сердца, что не противоречит сведениям других авторов [1].

Считается, что абдоминальная ЖТ является более активной в отношении экспрессии *PAI-1* по сравнению с подкожной [10]. Ekström M, et al. показали, что экспрессия *PAI-1* в ЖТ сальника повышалась в 27 раз после проведения операции на открытом сердце, тогда как в подкожной — в 3 раза [7]. Наблюдаемые изменения авторы связывают не только со структурными и функциональными отличиями, но и различной адипоцитокин-продуцирующей способностью ЖТ. Известно, что в висцеральной ЖТ продукция провоспалительных цитокинов (TNF- α , TGF- β 1, IL-6 и IL-1), обладающих стимулирующими эффектами на PAI-1, превышает аналогичные показатели ПЖТ. Также необходимо учитывать большее содержание стромальных клеток и макрофагов, продуцирующих PAI-1 в висцеральной ЖТ [1]. Несмотря на потенциальную патогенетическую значимость висцеральной ЖТ, исследований, посвященных изучению продукции PAI-1 ЭЖТ и ПВЖТ, критически мало. Возможно, это связано с особенностями расположения жировых депо и труднодоступностью получения образцов.

Вероятно, обнаруженное в ходе работы повышение мРНК *PAI-1* в ЭЖТ обусловлено стимулирующим влиянием IL-6. В ранее проведенном исследовании мы показали [11], что ЭЖТ характеризовалась максимальной экспрессией *IL6* по отношению к ПЖТ и ПВЖТ как при ИБС, так и при пороках сердца. При этом уровень мРНК *IL6* в эпикардиальных адипоцитах лиц с ИБС был выше, чем у пациентов без коронарогенной патологии. Подтверждением данного предположения являются результаты Ekström M, et al. о стимулирующем влиянии воспаления на экспрессию генов и синтез белка PAI-1 в ЖТ, особенно, висцеральной локализации [7]. Учитывая данный факт, низкий уровень экспрессии *PAI-1* в ЭЖТ в исследовании Baker AR, et al. может быть следствием снижения экспрессии *IL6*, продемонстрированного авторами [9].

При изучении особенностей экспрессии, секреции и плазменного уровня PAI-1 у пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КР было показано, что при тяжелом и крайне тяжелом атеросклерозе наблюдается повышение продукции PAI-1 адипоцитами локальных жировых депо сердца и его плазменного уровня. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных нами работ и выводами других исследователей о взаимосвязи PAI-1 со стабильным и нестабильным заболеванием КА. Так, Lima L, et al. показали, что плазменная концентрация PAI-1 значительно выше в группе тяжелого атеросклеротического поражения КР (по данным коронароангиографии), чем у лиц с интактными КА и легким/умеренным атероматозом ($p < 0,001$). При делении пациентов с тяжелым атеросклерозом по количеству пораженных сосудов у лиц с однососудистым поражением уровни PAI-1 были увеличены по сравнению с 2- и 3-сосудистым поражением КА. Авторы предполагают взаимосвязь уровня PAI-1 с ИБС $>70\%$ ($p < 0,001$), что подтверждено при помощи логистической регрессии [12].

В проведенном исследовании плазменный уровень PAI-1 пациентов с ИБС превышал аналогичный показатель лиц с пороками сердца, что согласуется с данными других авторов. Показаны тесные ассоциации повышения плазменного уровня PAI-1 с сердечно-сосудистым риском, а также роль PAI-1 как независимого маркера развития ССЗ у лиц без предшествующих кардиоваскулярных заболеваний [2]. Считается, что в крови существует два различных пула PAI-1, локализованных в плазме и в тромбоцитах. Несмотря на то, что в тромбоцитах находится большое количество PAI-1 (200-300 нг/мл), их вклад PAI-1 плазмы в нормальных условиях не столь значителен, поскольку лишь 10% PAI-1 тромбоцитов находится в активной конформации. В то же время, хотя количество PAI-1 в плазме довольно низкое (0-60 нг/мл), именно плазменный пул находится в активной конформации [13].

Вероятно, выявленное повышение плазменного уровня PAI-1 у пациентов с ИБС обусловлено повышенной экспрессией *PAI-1* в ЖТ, что приводит к системному гипофибринолитическому состоянию и способствует увеличению риска кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных. Действительно, появляется все больше данных, подтверждающих роль PAI-1 в прогрессировании атеросклероза. Экспериментальные исследования демонстрируют, что экспрессия PAI-1 активируется в ЖТ мышей и кроликов с атеросклерозом, а тромботические эпизоды, ассоциированные с атерогенезом, часто коррелируют с повышенной экспрессией PAI-1 [1]. Результаты клинических исследований *in vivo* подтверждают влияние локальных жировых депо на плазменные уровни PAI-1, а также тесную ассоциацию между PAI-1, ожирением и распределением жира в организме человека. Ekström M, et al. показали, что повышенная экспрессия гена и синтез

белка в ЖТ пациентов сопровождалось увеличением плазменного уровня PAI-1 [7].

Однако имеются и противоположные данные, согласно которым изменения в экспрессии *PAI-1* в ПЖТ не участвуют в регуляции плазменного уровня PAI-1. После соблюдения низкокалорийной диеты у лиц с ожирением, несмотря на снижение массы тела и плазменного PAI-1, уровни мРНК и белка PAI-1 в ПЖТ увеличивались. Поскольку в различных исследованиях не было выявлено различий экспрессии *PAI-1* между висцеральной и ПЖТ, предполагается, что повышенная плазменная концентрация PAI-1 не является результатом гиперэкспрессии *PAI-1* в висцеральной ЖТ. При этом считается, что PAI-1 быстрее высвобождается из висцерального депо, которое вносит основной вклад в циркулирующий пул этого ингибитора [14].

Возможно, наблюдаемые противоречия результатов исследований обусловлены различиями методологических подходов к изучению экспрессии *PAI-1*. Необходимо учитывать, проводилась ли оценка уровня мРНК *PAI-1* при первичном выделении в гомогенизированной ЖТ, или же спустя сутки культивирования в среде, как в настоящем исследовании. Кроме того, важно знать, применялись ли стимулирующие факторы или нет.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на тесную взаимосвязь между уровнями экспрессии и секреции PAI-1 в локальных жировых депо, а также плазменным уровнем PAI-1 у пациентов с ССЗ. Эпикардальные адипоциты при ИБС характеризуются гиперпродукцией PAI-1, что может способствовать прогрессированию атеросклероти-

ческих процессов и связанных с ними осложнений. Выявленная взаимосвязь уровней PAI-1 в ЭЖТ со степенью поражения КР делает его важным показателем развития осложнений ИБС. На основании полученных данных можно предположить, что плазменный уровень исследуемого маркера способен отражать уровни продукции PAI-1 и может использоваться для разработки методов коррекции патологической активации ЖТ при ИБС. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения точного механизма регуляции уровня PAI-1 для нивелирования гемостазиологических нарушений у пациентов с ССЗ.

Заключение

Установлено, что у пациентов с ИБС наблюдается не только повышение плазменного уровня PAI-1, но и увеличение экспрессии гена и секреции PAI-1 во всех трех типах ЖТ по сравнению с пациентами без повреждения КА. ЭЖТ лиц с коронарогенной патологией характеризуется максимальными уровнями экспрессии и секреции PAI-1 относительно пациентов с пороками сердца и жировых депо другой локализации. Умеренное поражение КР (<22 баллов по SYNTAX Score) характеризуется наименьшей экспрессией, секрецией PAI-1 во всех типах ЖТ и плазменной концентрацией PAI-1. Предикторами тяжелого/крайне тяжелого поражения КР при ИБС являются экспрессия и секреция PAI-1 в ЭЖТ, плазменный уровень PAI-1 и возраст.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sillen M, Declerck PJ. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: to target or not to target? *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2721. doi:10.3390/ijms22052721.
- Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2018;16:12. doi:10.1186/s12959-018-0166-4.
- Chulkov VS, Lenets EA, Gavrilova ES, et al. Gender differences in cardiometabolic risks among young adults. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2):94-8. (In Russ.) Чулков В.С., Ленец Е.А., Гаврилова Е.С. и др. Гендерные различия в кардиометаболических факторах риска у лиц молодого возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(2):94-8. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-94-98.
- Pavlov M, Nikolić-Heitzler V, Babić Z, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and long-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Croat Med J.* 2018;59(3):108-17. doi:10.3325/cmj.2018.59.108.
- Phelan M, Kerins DM. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in the metabolic syndrome and its regulation. *J Food Res.* 2014;3(6):36-53. doi:10.5539/jfr.v3n6p36.
- Yarmolinsky J, Barbieri NB, Weinmann T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci. Rep.* 2016;6:17714. doi:10.1038/srep17714.
- Ekström M, Liska J, Eriksson P, et al. Stimulated in vivo synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Thromb Haemost.* 2012;108(3):485-92. doi:10.1160/TH11-11-0822.
- Ruscica M, Baragetti A, Catapano AL, et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):379-95. doi:10.1016/j.numecd.2016.12.005.
- Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;13;5:1. doi:10.1186/1475-2840-5-1.
- Pinnick KE, Nicholson G, Manolopoulos KN, et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes.* 2014;63(11):3785-97. doi:10.2337/db14-0385.
- Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva YuA, et al. Expression of adipocytokines in heart fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *PLOS ONE.* 2021;16(3):e0248716. doi:10.1371/journal.pone.0248716.
- Lima L, Carvalho M, Neto C, et al. PAI-14G/5G Polymorphism and Plasma Levels Association in Patients with Coronary Artery Disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2011;97:462-389. doi:10.1590/S0066-782X2011005000110.
- Craen B, Declerck P, Gils A. The Biochemistry, Physiology and Pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition *in vivo.* *Thrombosis research.* 2012;130:576-85. doi:10.1016/j.thromres.2012.06.023.
- Barnard SA, Pieters M, De Lange Z. The contribution of different adipose tissue depots to plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. *Blood Rev.* 2016;30(6):421-9. doi:10.1016/j.blre.2016.05.002.