

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ИХ РЕЦЕПТОРНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ПРИ ОСТЕОПЕНИИ И ОСТЕОПОРОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ*

Л. Г. УГАЙ, В. А. НЕВЗОРОВА, Е. А. КОЧЕТКОВА, Е. В. БУРЦЕВА, Ю. В. МАЙСТРОВСКАЯ

LEPTIN AND ADIPONECTIN CONTENT IN BLOOD SERUM AND RECEPTOR EXPRESSION IN OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L. G. UGAY, V. A. NEVZOROVA, E. A. KOCHETKOVA, E. V. BURTSEVA, YU. V. MAYSTROVSKAYA

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток

Pacific State Medical University, Vladivostok, RF

Цель – оценить содержание адипонектина и лептина в крови в соотношении с их рецепторной экспрессией в мягких тканях бедра при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с признаками остеопороза костей.

Обследованы 80 больных ХОБЛ и 76 здоровых. Экспрессия рецепторов к лептину и адипонектину в сосудах исследована методом иммунофлуоресценции у 30 человек.

Экспрессия лептина и адипонектина в контроле представлена в коже, подкожно-жировой клетчатке и поперечно-полосатой мускулатуре. При ХОБЛ экспрессия лептина и адипонектина определяется в коже и подкожно-жировой клетчатке. В контроле и при ХОБЛ экспрессия лептина определялась в эндотелии и миоцитах, достигая достоверного снижения при II и III стадиях. Экспрессия адипонектина в контроле и при I стадии определялась только в адвентиции. При II и III стадиях появляется экспрессия адипонектина в миоцитах и эндотелии. Рецепторная экспрессия к лептину и адипонектину повторяет их содержание в крови. Установлены корреляции лептина и адипонектина и их экспрессий с индексом массы тела, минеральной плотности костной ткани.

Выявленные изменения подтверждают вклад адипокинов в ремоделирование мышечной и костной тканей при ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, остеопороз, лептин, адипонектин, эндотелиальная дисфункция.

The purpose is to identify the leptin and adiponectin content in blood regarding their receptor expression in the soft tissue of the hip in case of chronic obstructive pulmonary disease with the signs of osteoporosis.

80 COPD patients and 76 healthy persons were examined. Receptor expression to leptin and adiponectin in the vessels was tested by immune-fluorescent technique in 30 patients.

Control leptin and adiponectin expression was presented in skin, subcutaneous fat and cross-striped muscles. In case of COPD leptin and adiponectin expression was identified in skin and subcutaneous fat. In control cases and COPD leptin expression was identified in endothelium and myocytes achieving confident reduction at stages II and III. Adiponectin expression in control cases and in stage I was detection only in adventitia. In stages II and III stages adiponectin is expressed in myocytes and endothelium. Receptor expression to leptin and adiponectin repeats their content in blood. The correlations between leptin and adiponectin and their expression with body mass index and mineral bone density have been found out.

The detected changes confirm the contribution of adiponectin to re-modeling of muscle and bone tissue in case of COPD.

Key words: COPD, osteoporosis, leptin, adiponectin, endothelium dysfunction.

Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям и данным официальной статистики пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют более высокий, чем в общей популяционной выборке, риск развития остеопороза (ОП) и возникновения атравматических переломов, что значительно ухудшает прогноз заболевания и приводит к существенным экономическим и социальным потерям [4]. К факторам риска снижения плотности кости при ХОБЛ относят курение, прием глюкокортикостероидов, тяжесть вентиляционных нарушений, ограничение физической активности, обедненный нутритивный статус, потерю массы тела, мышечной и жировой массы, снижение уровня

витамина D₃. В то же время патогенез прогрессивного снижения плотности костной ткани при ХОБЛ не может быть в полной мере объяснен воздействием факторов риска, в различной степени представленных у пациентов с проявлениями остеопенического синдрома. В связи с чем интенсивно изучаются новые молекулярные механизмы регуляции костного метаболизма, в том числе у пациентов с ХОБЛ. Высказывается мнение об уникальной способности адипокинов обеспечивать многоуровневую регуляцию процессов формирования и резорбции костной ткани в кооперации с состоянием мышечной ткани [6]. Одновременно обсуждаются вопросы о вкладе адипокинов и так называемого «сосудистого жира»

* Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-33-00009 «Разработка научно-технических основ формирования новых антикоррозионных биоактивных/биорезорбируемых остеогенерирующих покрытий на металлических имплантатах для медицины».

в развитие сосудистой дисрегуляции. Возможно, в патогенезе системных проявлений ХОБЛ существуют взаимосвязи между нарушением адипокиновой регуляции, потерей плотности костной массы и развитием васкулярной дисфункции. Однако изучение этого вопроса находится на начальном этапе. В этой связи исследование секреции и рецепторного статуса лептина и адипонектина при ХОБЛ при наличии дефицита костной массы имеет несомненную актуальность.

Цель исследования – оценить содержание адипонектина и лептина в сыворотке крови в соотношении с их рецепторной экспрессией в клеточных элементах мягких тканей бедра (кожи, поперечно-полосатой мускулатуры и сосудов) у пациентов с ХОБЛ с признаками потери костной массы.

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов с ХОБЛ: 36 пациентов с I стадией ХОБЛ, 25 пациентов со II стадией и 19 – с III стадией заболевания (согласно классификации GOLD, пересмотр 2010 г.). Контрольную группу составили 76 практически здоровых добровольцев соответствующего возраста и пола (табл. 1).

Критерии включения в исследование: ХОБЛ в период стабильного течения, наличие остеопении или ОП, получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: другая легочная патология, цереброваскулярные заболевания, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, тяжелая почечная или печеночная недостаточность; прием глюкокортикоидов более 3 мес. на момент включения, фармакотерапия ОП до начала исследования.

Всем пациентам проведена спирометрия с использованием спирографа Master Screen PFT Jaeger GmbH (Вюрцбург, Германия), степень бронхиальной обструкции уточнена с помощью бронходилатационного теста с сальбутамолом 400 мкг и атровентом 15 мкг. Бодиплетизмография и исследование

диффузионной способности легких (DLCO) выполнены на аппарате Master Screen Body Jaeger (Германия). Газометрию артериальной крови проводили с помощью аппарата ABL 725 radiometer (Дания) в положении сидя в условиях комнатного воздуха.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и недоминантной шейке левой бедренной кости оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорпциометрии (Hologic). Результаты исследования оценивали в г/см² и в стандартных отклонениях (SD) (Т-критерий). Дефиниции остеопенического синдрома проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ: Т-критерий (количество SD от пиковой костной массы) в диапазоне -1 до -2,5 SD расценивали как остеопению; при Т-критерии ниже -2,5 SD – ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали Т-критерию больше -1 SD.

Концентрацию лептина и адипонектина исследовали в сыворотке крови в дупликате с помощью стандартных коммерческих наборов (ELISA, Quantikine, R&D Systems, Inc.).

У 15 пациентов с ХОБЛ (по 5 человек, соответственно с I, II и III стадиями заболевания) и 10 человек группы контроля исследована экспрессия рецепторов лептина и адипонектина в клеточных элементах и сосудах мягких тканей бедра методом иммунофлюоресценции. Для проведения исследования использовали первичные поликлональные кроличьи антитела: антитела на адипонектин-рецептор 1-го типа (AdipoR1, Santa Cruz, sc-99183), антитела на лептин рецептор (Leptin receptor antibody, Abcam, ab60042) и вторичные антитела Goat Anti-Rabbit IgG (H&L), DyLight 488 Conjugated (Thermo Scientific, № 35552). Забор материала для иммуногистохимического исследования осуществляли методом чрескожной тонкоигольной биопсии с использованием автоматической тонкоигольной биопсийной системы MAGNUM (фирма Burd Германия) и одноразовых стерильных игл MN2010 с глубиной проникновения 22 мм и диаметром 0,9 мм. С помощью программы Image проанализировано 200 изображений, полученных после имму-

Таблица 1

Результаты клинического обследования и содержание адипокинов в сыворотке крови больных ХОБЛ

Параметры	Группа контроля (n = 76)	Общая группа ХОБЛ (n = 80)	ХОБЛ I стадия (n = 36)	ХОБЛ II стадия (n = 25)	ХОБЛ III стадия (n = 19)
Возраст, лет	58,6 ± 9,3	61,7 ± 12,2	55,5 ± 7,5	63,5 ± 6,5	62,1 ± 7,2
ОФВ ₁ , %	102,0 ± 8,2	57,6 ± 5,9*	78,0 ± 4,7*	57,0 ± 5,8*	38,0 ± 7,4*#&
ИМТ, кг/м ²	24,1 ± 1,5	25,0 ± 0,6	26,0 ± 1,2	23,5 ± 0,8	19,5 ± 0,7*#&
Т-критерий, позвоночник, SD	1,3 ± 0,6	-2,2 ± 0,6*	-1,3 ± 0,3*	-2,1 ± 0,4*	-3,2 ± 0,6*#
Т-критерий, шейка бедра, SD	1,6 ± 0,7	-2,1 ± 0,7	-1,6 ± 0,2	-2,0 ± 0,6	-2,6 ± 0,6*#
Лептин, нг/мл	17,2 ± 3,5	11,1 ± 3,1	15,4 ± 2,9	10,6 ± 3,2	7,4 ± 2,6*#
Адипонектин, нг/мл	65,2 ± 16,3	102,8 ± 23,1	68,7 ± 19,6	93,8 ± 15,2	145,8 ± 31,4*#

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$): * – между группой контроля, общей группой и стадиями ХОБЛ, # – достоверность различий между I и III стадией ХОБЛ, & – II и III стадией ХОБЛ; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

ногистохимического окрашивания 200 срезов мягких тканей, выполнен подсчет оптической плотности иммунопозитивных структур (ЕД/оп).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6. Применяли метод вариационной статистики с вычислением средних величин (М), ошибки средней величины (m). Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

Результаты клинического обследования и содержания адипокинов в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 1. Согласно представленным данным, группы контроля и пациентов с ХОБЛ были сопоставимы по возрасту.

Среднее значение ИМТ в общей группе ХОБЛ, а также при I и II стадиях заболевания не имело достоверных отличий от контроля. Заметное снижение ИМТ установлено только при III стадии заболевания, значение которого достоверно отличалось от показателя в контрольной группе (табл. 1).

МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в общей группе пациентов с ХОБЛ, а также при I и II стадиях заболевания соответствовала остеопении. В то время как при III стадии ХОБЛ среднее значение Т-критерия в зонах интереса соответствовало уровню ОП. Учитывая, что в исследование включены пациенты с ХОБЛ уже с диагностированной остеопенией и ОП, посчитали некорректным сравнивать данные показатели с аналогичными в контрольной группе.

Сывороточная концентрация лептина в общей группе пациентов с ХОБЛ, а также при I и II стадиях

не отличалась от контрольных значений. В отличие от лептина, содержание адипонектина в сыворотке крови при ХОБЛ имеет противоположную тенденцию. Достоверное снижение уровня лептина и увеличение содержания адипонектина по сравнению с контролем зарегистрированы только при III стадии заболевания (табл. 1).

Корреляционный анализ между показателями лептина и адипонектина в сыворотке крови показал прямые связи между лептином и ИМТ ($r = 0,62$, $p < 0,001$) и МПКТ в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника ($r = 0,64$, $p < 0,001$, $r = 0,49$, $p < 0,05$ соответственно) и отрицательные связи между адипонектином и ИМТ ($r = -0,53$, $p < 0,01$) и МПКТ в шейке бедра и в позвоночнике ($r = -0,52$, $p < 0,05$, $r = -0,63$, $p < 0,001$ соответственно).

Результаты иммуногистохимического исследования локализации рецепторов к лептину и адипонектину 1-го типа в коже и мышечной ткани здоровых людей и пациентов с ХОБЛ представлены на рис. 1.

В группе контроля выявлена экспрессия рецепторов к лептину, представленная во всех слоях дермы, подкожно-жировой клетчатке и поперечно-полосатой мускулатуре. Также у здоровых регистрируется яркое свечение иммунофлуоресцентной метки к рецептору адипонектина 1-го типа в коже, подкожно-жировой клетчатке и мышцах.

В отличие от контроля, у пациентов с ХОБЛ положительная экспрессия рецепторов к лептину определяется только в клетках кожи и подкожно-жировой клетчатки. Подобная локализация характерна и для рецепторов к адипонектину 1-го типа. В поперечно-полосатой мускулатуре у всех больных ХОБЛ наблюдается исчезновение иммуно-позитивной окраски к лептину и адипонектину 1-го типа, в отличие от контроля, где интенсивность экспрессии составила $32,0 \pm 1,9$ и $29,0 \pm 2,3$ ЕД/оп соответственно.

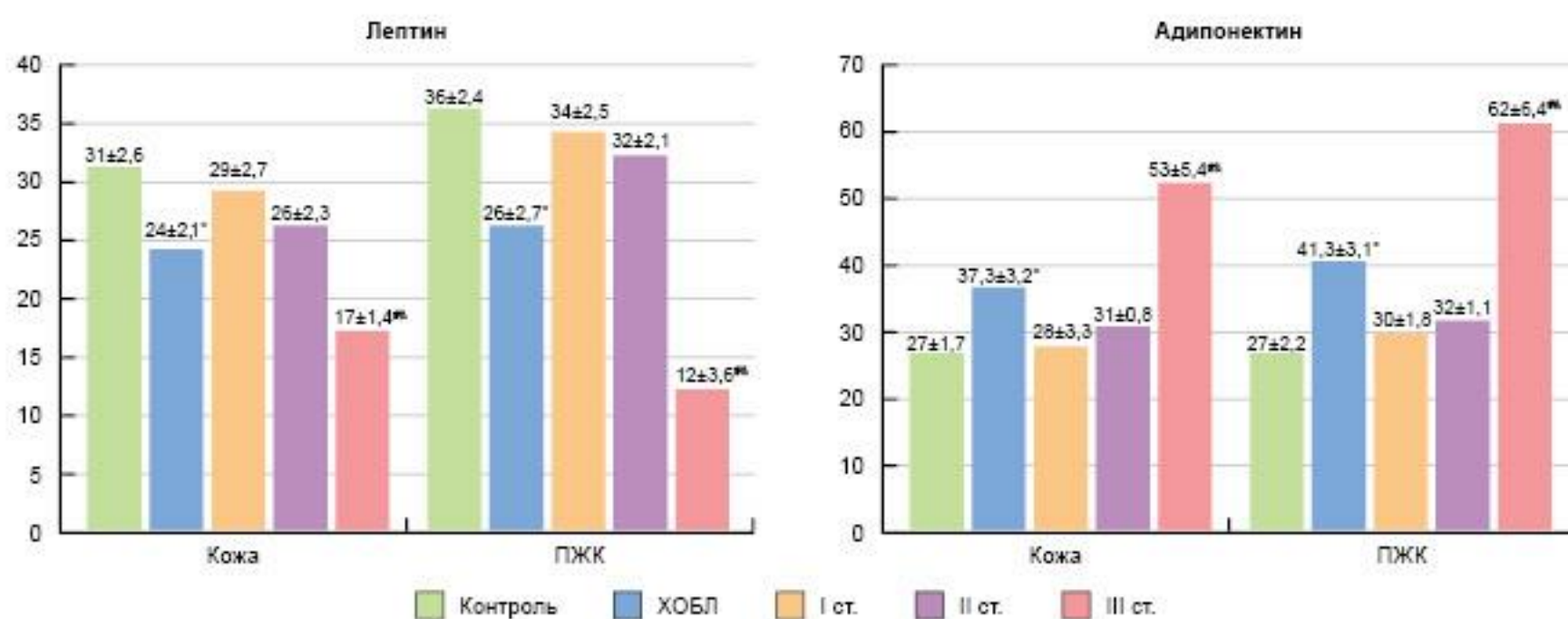


Рис. 1. Экспрессия рецепторов к лептину и адипонектину в коже и подкожно-жировой клетчатке.

Примечание: ПЖК – подкожно-жировая клетчатка; * – достоверность различий между контролем и группой ХОБЛ: лептин ($p < 0,05$), адипонектин ($p < 0,01$); # достоверность различий между I и III стадией ХОБЛ: лептин в коже ($p < 0,01$), в ПЖК ($p < 0,001$); адипонектин ($p < 0,001$); Ê – достоверность различий между II и III группой ХОБЛ ($p < 0,001$).

Как следует из данных, представленных на рис. 1, у пациентов общей группы ХОБЛ отмечено достоверное снижение экспрессии рецепторов к лептину по сравнению с группой контроля в коже и в подкожно-жировой клетчатке. Также обнаружена тенденция к снижению интенсивности рецепторной экспрессии к лептину по мере прогрессирования стадии ХОБЛ. При III стадии ХОБЛ установлено достоверное снижение оптической плотности рецепторов к лептину в коже и в подкожно-жировой клетчатке как по отношению к контролю, так и относительно пациентов с I и II стадиями заболевания. В общей группе ХОБЛ интенсивность экспрессии рецепторов к адипонектину 1-го типа достоверно превышала таковую в контроле. При I и II стадиях ХОБЛ интенсивность экспрессии достоверно не отличалась от контроля, тогда как при III стадии она была достоверно выше в коже и подкожно-жировой клетчатке (рис. 1).

Таким образом, иммунохимическое исследование рецепторной экспрессии к адипокинам в мягких тканях бедра при ХОБЛ показало их существенную дислокализацию по сравнению с контрольной группой. В отличие от здоровых добровольцев, при ХОБЛ исчезает экспрессия к адипокинам в мышечных тканях бедра. Наиболее заметно в коже и подкожно-жировой клетчатке меняется интенсивность экспрессии к адипонектину 1-го типа, когда наблюдаются достоверное повышение рецепторной экспрессии при всех стадиях ХОБЛ с наибольшей интенсивностью при III стадии болезни и одновременное повышение содержания адипонектина в сыворотке крови. Рецепторная экспрессия к лептину также повторяет его содержание в сыворотке крови и практически не отличается от контроля при I и II стадиях болезни, но достоверно ниже в общей группе пациентов и при III стадии ХОБЛ.

Анализ топографии и интенсивности рецепторной экспрессии к лептину и адипонектину демонстрирует их разнонаправленную динамику.

Учитывая полученные тенденции, проведен корреляционный анализ между уровнем экспрессии данных адипокинов и МПКТ. Уровень экспрессии рецепторов лептина в тканях имел позитивную, а экспрессия рецепторов адипонектина негативную корреляцию с МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника (лептин – шейка бедра: $r = 0,62, p < 0,01$, позвоночник: $r = 0,81, p < 0,001$; адипонектин – шейка бедра: $r = -0,52, p < 0,05$, позвоночник: $r = -0,63, p < 0,01$).

Проведен анализ результатов топографии и экспрессии рецепторов лептина и адипонектина 1-го типа в сосудах мягких тканей бедра у пациентов с различными стадиями ХОБЛ и у здоровых. Результаты представлены в табл. 2 и проиллюстрированы на рис. 2, 3.

У пациентов группы контроля определялось свечение иммунофлюоресцентной метки к лептину в эндотелии и миоцитах артериол (рис. 2). В группе ХОБЛ рецепторная экспрессия к лептину регистрировалась в эндотелии и мышечном слое сосудов. Однако ее интенсивность была слабее по сравнению с контролем, достигая достоверной разницы у пациентов со II стадией ХОБЛ в эндотелии и в миоцитах сосудов (табл. 2). Наименьшая оптическая плотность иммунофлюоресцирующих рецепторов к лептину в эндотелии и миоцитах по сравнению с контролем выявлена при III стадии заболевания. На клетках адвентициального слоя экспрессии рецепторов к лептину не обнаружено как в группе контроля, так и у пациентов с ХОБЛ (табл. 2, рис. 2).

В отличие от лептина, экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в группе контроля определялась только в адвентициальных клетках сосудистой стенки. В эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках группы контроля и I стадии ХОБЛ экспрессия к адипонектину 1-го типа не выявлена (табл. 2, рис. 3). При II стадии ХОБЛ зарегистрировано появление иммунопозитивных рецепторов к адипонектину 1-го типа в эндотелии и миоцитах. Наибольшая

Таблица 2

Уровень экспрессии рецепторов к лептину и адипонектину 1-го типа в сосудистой стенке у пациентов с ХОБЛ

Локализация	Тип рецептора	Контроль (n = 15)	Общая группа ХОБЛ (n = 15)	I стадия ХОБЛ (n = 5)	II стадия ХОБЛ (n = 5)	III стадия ХОБЛ (n = 5)
Эндотелий	Leptin	18,1 ± 1,8	7,7 ± 1,2 * $p < 0,001$	13,9 ± 2,1 # $p < 0,001$	7,2 ± 0,9 * $p < 0,001$	2,1 ± 0,7 * $p < 0,001$, & $p < 0,001$
	Adipo-1	–	11,2 ± 1,8	–	9,2 ± 1,4	13,6 ± 2,2
ГМК	Leptin	25,3 ± 1,6	11,0 ± 1,1 * $p < 0,001$	19,3 ± 2,1 * $p < 0,05$	10,2 ± 0,8 * $p < 0,001$	3,6 ± 0,5 * $p < 0,001$, # $p < 0,001$, & $p < 0,001$
	Adipo-1	–	18,4 ± 2,6	–	17,1 ± 2,3	19,6 ± 2,9
Адвентиций	Leptin	–	–	–	–	–
	Adipo-1	13,2 ± 1,6	22,1 ± 1,96 * $p < 0,001$	16,9 ± 1,4 * $p < 0,05$	22,3 ± 1,9 * $p < 0,001$	27,1 ± 2,6 * $p < 0,001$, # $p < 0,01$, & $p < 0,01$

Примечание: достоверность различий: * – между группой контроля, общей группой и стадиями ХОБЛ, # – достоверность различий между I и III стадией ХОБЛ, & – между II и III стадией ХОБЛ; ГМК – гладкомышечные клетки.

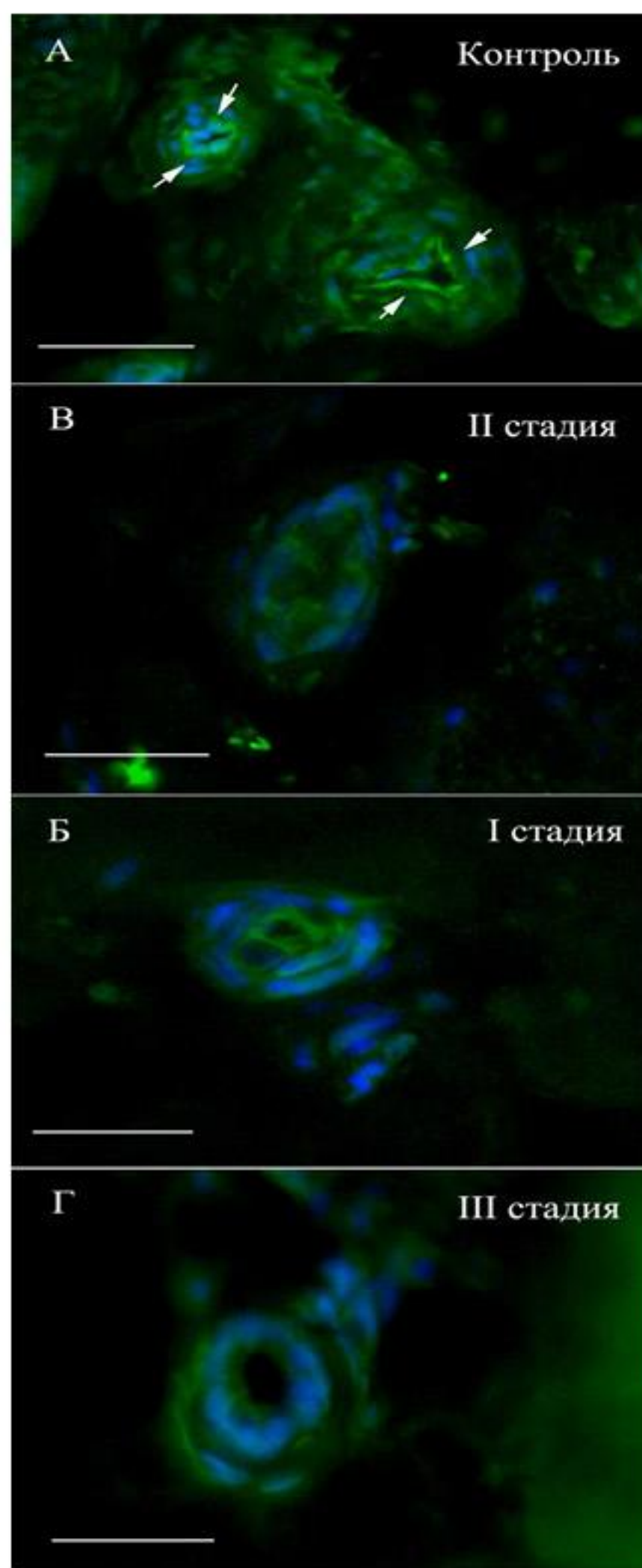


Рис. 2. Экспрессия рецепторов к лептину в сосудах при ХОБЛ.

Примечание: А – контроль; Б, В, Г – ХОБЛ I, II, III стадии. В группе контроля (А) метка локализуется в эндотелии артериол (обозначены стрелками), а также в миоцитах. При прогрессировании ХОБЛ наблюдается постепенное уменьшение (Б, В) и в дальнейшем – исчезновение иммунофлуоресцентной метки (Г) на клетках эндотелия и ослабление флуоресцентного сигнала на мышечных клетках артериол. Масштаб – 20 мкм

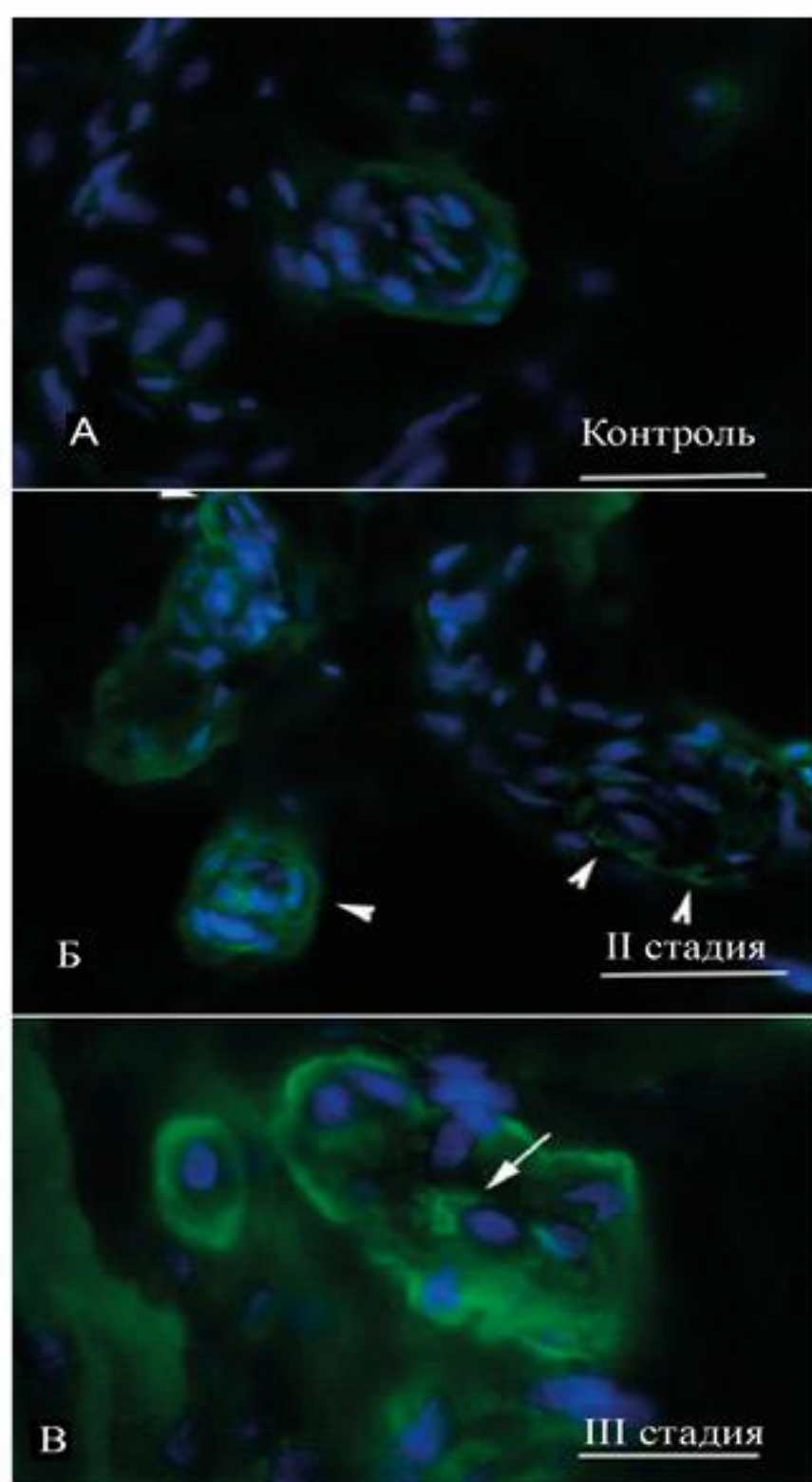


Рис. 3. Экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в сосудах при ХОБЛ.

Примечание: А – контроль; Б, В – ХОБЛ II, III стадии. В контрольной группе (А) минимальное иммунофлуоресцентное свечение наблюдается в единичных адвентициальных клетках и отсутствует в эндотелиоцитах и миоцитах. При II и III стадиях ХОБЛ выявлена экспрессия рецепторов на поверхности мышечных и адвентициальных клеток (Б, В – указаны короткими стрелками) и эндотелиоцитах (Б, В – указаны длинными стрелками). Масштаб – 20 мкм

степень экспрессии рецепторов к адипонектину 1-го типа установлена в аналогичных слоях и при III стадии ХОБЛ (табл. 2). В адвентициальном слое сосудов у пациентов с ХОБЛ установлено увеличение экспрессии рецепторов к адипонектину, степень интенсивности которой достоверно возрастает от I к III стадии ХОБЛ (табл. 2, рис. 3).

Итак, при анализе рецепторной экспрессии к адипокинам в сосудах тканей бедра у пациентов с ХОБЛ выявлен ряд особенностей. Локализация

рецепторов к лептину при ХОБЛ соответствует данным группы контроля и характеризуется представленностью в мышечной стенке, сосудистом эндотелии и отсутствием в адвентиции. Однако степень рецепторной экспрессии к лептину в сосудах пациентов с ХОБЛ достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Установлены существенные различия в состоянии рецепторной экспрессии к адипонектину 1-го типа в сосудах тканей бедра по сравнению с лептином как в контроле, так и при ХОБЛ. В контрольной группе и при I стадии ХОБЛ рецепторы к адипонектину 1-го типа регистрируются только в адвентициальном слое. При II и III стадиях ХОБЛ интенсивность рецепторной экспрессии в адвентициальном слое сосудов значительно возрастает, а также появляется экспрессия адипонектина 1-го типа в мышечной стенке и эндотелиальной выстилке.

В ряде работ было продемонстрировано, что дисбаланс адипокиновой регуляции сопровождается метаболическую и сердечно-сосудистую патологию. Опубликованы результаты, указывающие на возможную роль адипокинового дисбаланса в развитии воспаления и формировании дисфункции и структурных изменений костной ткани, сосудов, поперечно-полосатой мускулатуры и подкожно-жировой клетчатки у пациентов с легочной патологией [1, 7, 8, 12, 16].

Некоторые исследования показали связь между содержанием лептина, адипонектина в сыворотке крови и МПКТ [1, 8, 12, 15]. Так, содержание сывороточного лептина было значительно ниже, а концентрация адипонектина выше у мужчин с тяжелой ХОБЛ и признаками ОП [12]. Обнаружена обратная связь между концентрацией лептина в сыворотке крови и показателями ИМТ и МПКТ у пациентов с ХОБЛ [2, 3]. С другой стороны, установлено, что потеря массы тела индуцирует синтез адипонектина [11]. В нашем исследовании у пациентов с ХОБЛ с признаками остеопении определена тенденция к снижению содержания сывороточного лептина и повышению содержания адипонектина. В том и другом случае достоверные различия в показателях адипокинов по сравнению с контролем получены только при III стадии ХОБЛ и при наличии ОП. Корреляционный анализ показал, что при снижении уровня лептина и повышении адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ с достаточной степенью вероятности можно прогнозировать снижение показателя ИМТ и потерю плотности костной массы в недоминантной шейке бедра и поясничном отделе позвоночника.

Проводя анализ рецепторного профиля адипокинов в мягких тканях бедра, мы ожидали обратную динамику степени тканевой рецепторной экспрессии по сравнению с сывороточным содержанием гормонов. Известно, что кожа, подкожно-жировая клетчатка и поперечно-полосатая мускулатура являются одними из главных мишеней и участников действий адипокинов. Согласно результатам, полученным в данном исследовании, у пациентов

с ХОБЛ рецепторная экспрессия к лептину и адипонектину в коже и подкожно-жировой клетчатке соответствует динамике изменений их концентрации в сыворотке крови. В общей группе ХОБЛ и при III стадии болезни интенсивность рецепторной экспрессии к лептину достоверно ниже, чем в контроле. Тогда как степень рецепторной экспрессии к адипонектину 1-го типа достоверно выше при всех стадиях ХОБЛ. Помимо установленной в исследовании прямой связи между уровнем рецепторной экспрессии к лептину и МПКТ в различных отделах скелета, также обнаружена обратная связь между тканевой экспрессией к адипонектину 1-го типа и МПКТ. Причем сила связи МПКТ в позвоночнике и экспрессии к лептину была значительно выше, чем таковая между МПКТ и сывороточным содержанием гормона. Обращает на себя внимание дислокализация рецепторного аппарата исследуемых адипокинов. Так, отмечено резкое исчезновение флюоресцентного свечения рецепторов обоих гормонов в мышечной ткани уже при I стадии ХОБЛ, что можно рассматривать как компенсаторный механизм, который направлен на сохранение мышечной массы, заметно страдающей при ХОБЛ. В ряде исследований отмечено снижение мышечной массы при снижении уровня лептина и повышении адипонектина в сыворотке крови, которое в том числе сопровождалось потерей плотности кости [8, 10, 14].

Обращает на себя внимание однонаправленность изменений тканевого рецепторного адипокинового статуса и динамики сывороточного уровня гормонов, при этом местный рецепторный дисбаланс был более выраженным. Ожидалось, что снижение уровня лептина и повышение адипонектина в сыворотке компенсаторно приведут к обратным изменениям в рецепторном аппарате тканей. Полученные результаты позволяют предположить, что выявленные изменения находятся под влиянием дополнительных факторов, контролирующих синтез адипокинов жировой тканью и характер изменений их тканевого представительства.

Ряд исследований, посвященных васкулярным эффектам адипокинов, отмечают активизацию адипонектинового звена в ответ на повреждение тканей и энергетический дефицит [5, 13]. Имеются результаты, доказывающие вазорегуляторные, противовоспалительные эффекты адипонектина, его способность стимулировать ангиогенез в условиях тканевой гипоксии. По нашим данным, изменение плотности и топографии рецепторов в сосудистой стенке на фоне утяжеления стадии ХОБЛ имело характер, сходный с рецепторным профилем в иных тканях бедра. Отмечены ослабление сигнала рецепторов к лептину в эндотелии и миоцитах артерий, активизация сигнала к адипонектину 1-го типа во всех слоях сосудистой стенки у больных ХОБЛ при II и III стадиях заболевания. Представляет интерес отсутствие рецепторов к лептину в адвентиции как в группе контроля, так и при ХОБЛ. При этом в адвентициальном слое сосудов выявлены отчетли-

вая экспрессия рецепторов адипонектина в контроле и увеличение ее степени при ХОБЛ, которое возрастало по мере утяжеления стадии болезни. Полученные данные подтверждают мнение Rojas E. et al., высказывающихся в пользу ангиопротективной роли адипонектина 1-го типа вследствие его активизации в условиях тканевой гипоксии посредством стимуляции синтеза NO, неоангиогенеза, противовоспалительной и антиадгезивной функций [9].

Выявленные нами дистония и изменение экспрессии рецепторов к адипокинам в сосудистой стенке и тканях, динамика их содержания в сыворотке крови, наличие корреляционных связей с МПКТ и ИМТ при остеопении и ОП у пациентов с ХОБЛ подтверждают их вклад в ремоделирование мышечной и костной тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочеткова Е. А., Угай Л. Г., Майстровская Ю. В. и др. Новые механизмы формирования остеопороза при терминальной легочной патологии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 72-75.
2. Brúsik M., Ukropec J., Joppa P. et al. Circulatory and adipose tissue leptin and adiponectin in relationship to resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Physiol Res.* – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 469-80.
3. Calikoglu M., Sahin G., Unlu A. et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters // *Respiration.* – 2004. – Vol. 71, № 1. – P. 45-50.
4. Chen S. J., Liao W. C., Huang K. H. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study. *QJM* 2015 Jan 21. [Epub ahead of print].
5. Julia C., Czernichow S., Charnaux N. et al. Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 105, № 2. – P. 231-238.
6. Liu Y., Song C. Y., Wu S. S. et al. Novel adipokines and bone metabolism. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013:895045. doi: 10.1155/2013/895045.
7. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice: implications for therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 183 № 9. – P. 1164-1175.
8. Pobeha P., Ukropec J., Skyba P. et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Bone.* – 2011. – Vol. 48, № 5. – P. 1008-1014.
9. Rojas E., Rodríguez-Molina D., Bolli P. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension // *Curr. Hypertens Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – 463 p. doi: 10.1007/s11906-014-0463-7.
10. Takeda Y., Nakanishi K., Tachibana I., Kumanogoh A. Adiponectin: a novel link between adipocytes and COPD // *Vitam. Horm.* – 2012. – Vol. 90. – P. 419-435.
11. Tilg H., Moschen A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6, № 10. – P. 772-783.
12. Vondracek S. F., Voelkel N. F., McDermott M. T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2009. – Vol. 4. – P. 267-277.
13. Withers S. B., Bussey C. E., Saxton S. N. et al. Mechanisms of adiponectin-associated perivascular function in vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 1637-1642.
14. Wolf I., Sadetzki S., Kanetyh H. et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 966-973.
15. Wu N., Wang Q-P., Li H. et al. Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers in Chinese women // *Clinica Chimica Acta.* – 2010. – Vol. 411. – P. 771-775.

16. Zheng Y., Ma., Wang Q. et al. Relation of leptin, ghrelin and inflammatory cytokines with body mass index in pulmonary tuberculosis patients with and without type 2 diabetes mellitus // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e80122.

REFERENCES

1. Kochetkova E.A., Ugay L.G., Maystrovskaya Yu.V. et al. New mechanisms of osteoporosis formation in terminal pulmonary pathology. *Tikhookeansky Meditsinsky Journal*, 2013, no. 4, pp. 72-75. (In Russ.)
2. Brúsik M., Ukropec J., Joppa P. et al. Circulatory and adipose tissue leptin and adiponectin in relationship to resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Res.*, 2012, vol. 61, no. 5, pp. 469-80.
3. Calikoglu M., Sahin G., Unlu A. et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration*, 2004, vol. 71, no. 1, pp. 45-50.
4. Chen S.J., Liao W.C., Huang K.H. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study. *QJM* 2015 Jan 21. [Epub ahead of print].
5. Julia C., Czernichow S., Charnaux N. et al. Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014, vol. 105, no. 2, pp. 231-238.
6. Liu Y., Song C.Y., Wu S.S. et al. Novel adipokines and bone metabolism. *Int. J. Endocrinol.*, 2013; 2013:895045. doi: 10.1155/2013/895045.
7. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice: implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 183, no. 9, pp. 1164-1175.
8. Pobeha P., Ukropec J., Skyba P. et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone*, 2011, vol. 48, no. 5, pp. 1008-1014.
9. Rojas E., Rodríguez-Molina D., Bolli P. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr. Hypertens Rep.*, 2014, vol. 16, no. 8, – 463 p. doi: 10.1007/s11906-014-0463-7.
10. Takeda Y., Nakanishi K., Tachibana I., Kumanogoh A. Adiponectin: a novel link between adipocytes and COPD. *Vitam. Horm.*, 2012, vol. 90, pp. 419-435.
11. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 6, no. 10, pp. 772-783.
12. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2009, vol. 4, pp. 267-277.
13. Withers S.B., Bussey C. E., Saxton S.N. et al. Mechanisms of adiponectin-associated perivascular function in vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, vol. 34, no. 8, pp. 1637-1642.
14. Wolf I., Sadetzki S., Kanetyh H. et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*, 2006, vol. 106, pp. 966-973.
15. Wu N., Wang Q-P., Li H. et al. Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers in Chinese women. *Clinica Chimica Acta*, 2010, vol. 411, pp. 771-775.
16. Zheng Y., Ma., Wang Q. et al. Relation of leptin, ghrelin and inflammatory cytokines with body mass index in pulmonary tuberculosis patients with and without type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e80122.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Угай Людмила Григорьевна

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,

690062, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.

Тел.: 8 (4232) 45-17-02.

E-mail: lg.ugay@gmail.com

Поступила 29.12.2014

- Новый механизм действия
- Высокая бактерицидная активность
- Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- Сокращение длительности лечения
- Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo**

Реклама



 **Generium** 123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

 **Фармстандарт**

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013