DOI: https://doi.org/10.17816/CI689067 EDN: XFTAFJ

Взаимосвязь содержания тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов с гормонами-регуляторами метаболизма у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: одномоментное исследование

А.И. Выросткова, И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, О.А. Кошельская, Е.С. Кравченко, А.А. Дмитрюков

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) сопровождается низкоинтенсивным воспалением, важными медиаторами которого являются тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты (ТЛА). Их формирование может зависеть от многих факторов, однако взаимосвязь ТЛА с содержанием гормонов — регуляторов метаболизма при различной степени выраженности коронарного атеросклероза (КА) — изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучить взаимосвязи между содержанием ТЛА с базальными и постпрандиальными концентрациями гормонов у пациентов с хронической ИБС в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза.

Методы. В исследование включены 32 пациента с хронической ИБС, разделённые на группы в зависимости от выраженности КА по медиане индекса Gensini Score: группа с более выраженным КА (GS ⩾42,5 балла; *n*=18) и менее выраженным КА (GS <42,5 балла; *n*=14). Содержание ТЛА в крови определяли методом проточной цитометрии с визуализацией. Концентрации инсулина, С-пептида, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и лептина оценивали методом мультиплексного иммуноанализа.

Результаты. У пациентов с GS ⩾42,5 балла наблюдали повышение доли агрегатов лимфоцитов с более чем тремя тромбоцитами [0,6 (0,3; 1,6) против 0,1 (0,0; 0,5) %, *p*=0,042], а также более низкое базальное содержание глюкагона [25,9 (16,9; 47,2) против 57,9 (23,2; 69,3) пг/мл, *p*=0,049] по сравнению с пациентами с GS <42,5 балла. Содержание ТЛА коррелировало исключительно с постпрандиальной концентрацией гормонов, при этом характер выявленных связей зависел от степени выраженности атеросклероза. Так, у пациентов с GS <42,5 балла обнаружены отрицательные взаимосвязи между концентрацией ГПП-1 и $CD62P^+$-ТЛА (r_s=–0,850; *p*=0,004 и r_s=–0,733; *p*=0,024); между концентрацией инсулина и долей крупных агрегатов мононуклеарных лейкоцитов с тромбоцитами (r_s=–0,750; *p*=0,020 и r_s=–0,766; *p*=0,016), а также положительные взаимосвязи между концентрацией лептина и долей мелких ТЛА (r_s=0,700; *p*=0,036 и r_s=0,753; *p*=0,019). У пациентов с GS ⩾42,5 балла зафиксирована положительная взаимосвязь между концентрацией ГПП-1 и содержанием $CD62P^+$-ТЛА (r_s=0,636; *p*=0,045); концентрация лептина положительно коррелировала с долей крупных ТЛА (r_s=0,663; *p*=0,037 и r_s=0,657; *p*=0,039).

Заключение. Впервые продемонстрирована взаимосвязь между содержанием ТЛА с постпрандиальными концентрациями гормонов у пациентов с хронической ИБС. Результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения роли ТЛА и гормонов в иммуновоспалительных процессах при ИБС.

Ключевые слова: тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты; проточная цитометрия с визуализацией; гормоны; атеросклероз.

Как цитировать:
Выросткова А.И., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Кравченко Е.С., Дмитрюков А.А. Взаимосвязь содержания тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов с гормонами-регуляторами метаболизма у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: одномоментное исследование // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 3. С. 118–127. DOI: 10.17816/CI689067 EDN: XFTAFJ

Рукопись получена: 12.08.2025 **Рукопись одобрена:** 10.12.2025 **Опубликована online:** 17.12.2025

ЭКО • ВЕКТОР

DOI: https://doi.org/10.17816/CI689067 EDN: XFTAFJ

Relationship Between Platelet-Leukocyte Aggregate Levels and Metabolic Hormones in Patients With Chronic Coronary Heart Disease: A Cross-Sectional Study

Aleksandra I. Vyrostkova, Irina V. Kologrivova, Tatiana E. Suslova, Olga A. Koshelskaya, Elena S. Kravchenko, Alexey A. Dmitriukov

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic coronary heart disease (CHD) is accompanied by low-grade inflammation, with platelet-leukocyte aggregates (PLAs) being important mediators. Their formation may depend on many factors, but the relationship between PLAs and metabolic hormones in coronary atherosclerosis (CA) of different severity has been understudied.

AIM: To study the relationship between PLA levels and basal and postprandial levels of hormones in patients with CHD based on the CA severity.

METHODS: The study included 32 patients with chronic CHD grouped based on the CA severity by the median Gensini Score index, a group with more severe CA (GS ⩾ 42.5; n = 18) and less severe CA (GS < 42.5; n = 14). Blood PLAs were determined by flow cytometry with visualization. Insulin, C-peptide, glucagon, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and leptin were measured by multiplexed immunoassay.

RESULTS: Patients with GS ⩾ 42.5 demonstrated an increased proportion of lymphocyte aggregates with more than three platelets [0.6 (0.3; 1.6) vs 0.1 (0.0; 0.5)%, p = 0.042] and a lower basal glucagon [25.9 (16.9; 47.2) vs 57.9 (23.2; 69.3) pg/mL, p = 0.049] than patients with GS < 42.5. PLAs correlated only with postprandial hormone levels, whereas these relationships were determined by the severity of atherosclerosis. Thus, in patients with GS < 42.5, negative relationships were found between the level of GLP-1 and CD62P$^+$-PLA (r_s = –0.850; p = 0.004 and r_s = –0.733; p = 0.024), insulin and the proportion of large platelete-mononuclear leukocyte aggregates (r_s = –0.750; p=0.020 and r_s = –0.766; p = 0.016), and positive relationships were found between leptin and the proportion of small PLAs (r_s = 0.700; p = 0.036 and r_s = 0.753; p = 0.019). In patients with GS ⩾ 42.5, positive relationship was recorded between the level of GLP-1 and CD62P$^+$-PLA (r_s = 0.636; p = 0.045), whereas leptin positively correlated with the proportion of large PLAs (r_s = 0.663; p = 0.037 and r_s = 0.657; p = 0.039).

CONCLUSION: The study was the first to show a relationship between PLAs and postprandial hormone levels in patients with chronic CHD. The findings indicate the need for further research into the role of PLAs and hormones in immune inflammatory activity in patients with CHD.

Keywords: platelet-leukocyte aggregates; flow cytometry with visualization; hormones; atherosclerosis.

To cite this article:

Vyrostkova AI, Kologrivova IV, Suslova TE, Koshelskaya OA, Kravchenko ES, Dmitriukov AA. Relationship Between Platelet-Leukocyte Aggregate Levels and Metabolic Hormones in Patients With Chronic Coronary Heart Disease: A Cross-Sectional Study. *Cytokines and Inflammation.* 2025;22(3):118–127. DOI: 10.17816/CI689067 EDN: XFTAFJ

Submitted: 12.08.2025 **Accepted:** 10.12.2025 **Published online:** 17.12.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день остаётся одним из наиболее распространённых заболеваний во всём мире, занимая лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения [1]. Одним из ключевых патофизиологических звеньев прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний является активация тромбоцитов и их взаимодействие с клетками иммунной системы. Наиболее наглядным проявлением этого процесса служит образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА), представляющих собой гетеротипические комплексы тромбоцитов с различными популяциями лейкоцитов [2]. Такие агрегаты служат не только маркёрами активации клеток, но и могут выступать активными участниками тромбовоспаления, усиливая сосудистое повреждение и нестабильность атеросклеротической бляшки.

Повышение содержания ТЛА в крови зарегистрировано у пациентов с различными воспалительными и метаболическими нарушениями, включая вирусные инфекции [3], сахарный диабет [4] и различные типы сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Кроме того, определено, что при сочетании артериальной гипертензии и нарушения толерантности к углеводам наблюдается не только повышение агрегации тромбоцитов к лейкоцитам, но и увеличение размеров данных агрегатов [6]. Однако в настоящее время остаются неясными факторы, определяющие индивидуальную предрасположенность к повышенной тромбоцитарно-лейкоцитарной агрегации, особенно на фоне стабильного течения заболевания.

Одним из вероятных регуляторных механизмов, способных модулировать межклеточные взаимодействия в кровеносном русле, выступает гормональный фон. Гормоны-регуляторы метаболизма [инсулин, лептин, глюкагон, грелин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), С-пептид и др.], обладают плейотропным действием: они способны влиять на секрецию провоспалительных медиаторов [7] и реактивность иммунных клеток [8]. Таким образом, гормональный дисбаланс может приводить к усилению взаимодействия между иммунными клетками, что способствует повышенному образованию ТЛА и, как следствие, усугублению тромбообразования и воспаления. При этом постпрандиальное содержание (после пищевой нагрузки) некоторых гормонов рассматривается как более чувствительный индикатор метаболической дисрегуляции и скрытых нарушений по сравнению с аналогичными показателями натощак [9].

Учитывая роль ТЛА как активных участников атерогенеза, а также потенциал гормонов как регуляторов тромбовоспалительных взаимодействий, изучение их взаимосвязи представляется перспективным направлением. Однако, несмотря на значительное количество работ, посвящённых изучению отдельных компонентов воспаления, метаболизма и тромбогенеза при ИБС, комплексный подход к изучению ассоциации между базальным и постпрандиальным гормональным статусом и образованием ТЛА у данной когорты пациентов остаётся недостаточно изученным.

ЦЕЛЬ

Определить взаимосвязь между содержанием ТЛА и базальными и постпрандиальными концентрациями гормонов у пациентов с хронической ИБС в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза.

МЕТОДЫ

Проведено одномоментное одноцентровое сравнительное исследование в период с января 2023 г. по март 2024 г. в НИИ кардиологии Томского НИМЦ г. Томска.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (с поправками от 2000 года)[1] и Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ № 266 от 19.06.2003[2]). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021).

Критериями включения являлись:
- возраст пациентов от 40 до 80 лет;
- наличие верифицированной ИБС;
- данные коронароангиографии;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериям исключения соответствовали пациенты с острыми сердечно-сосудистыми событиями или проведённой реваскуляризацией (за последние 6 мес), острыми воспалительными заболеваниями (за последние 30 дней), тяжёлой сопутствующей патологией, в том числе онкологическими заболеваниями, а также лица, отказавшиеся от участия в исследовании.

Всем участникам исследования выполнили клинико-антропометрическое обследование, включавшее измерение роста, массы тела (с расчётом индекса массы тела — ИМТ), окружности талии (ОТ) и бёдер (ОБ), а также определение соотношения ОТ/ОБ. Степень распространённости и выраженности КА определяли по результатам селективной коронарной ангиографии на ангиографическом

[1] WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants; В: World Medical Association [Internet]. Ferney-Voltaire: World Medical Association, 2024–2025. Режим доступа: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/ Дата обращения: 05.08.2025.

[2] Приказ Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в российской федерации». Режим доступа: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61950 Дата обращения: 05.08.2025.

комплексе Artis one с использованием компьютерной системы Digitron-3NAC (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Китай). Для количественной оценки тяжести поражения сосудистого русла определяли индекс Gensini Score (GS), учитывающий локализацию атеросклеротических бляшек и степень стенозирования сосудов.

Методом проточной цитометрии с визуализацией определяли содержание тромбоцитарно-моноцитарных (ТМА) и тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатов (ТЛиА) в крови, учитывая количество агрегированных тромбоцитов к каждому лейкоциту (проточный цитометр Amnis FlowSight, Cytek Biosciences, США). Использовали моноклональные антитела анти-CD45-APC, анти-CD42b-PE, анти-CD62P-FITC (BD Biosciences, США). Для анализа данных использовали программное обеспечение INSPIRE (Amnis Corporation, США). Принадлежность клеток к популяциям моноцитов и лимфоцитов определяли путём гейтирования по параметрам площади (Area) и интенсивности бокового рассеяния (SSC) [10]. ТЛА оценивали как клетки $CD45^+CD42b^+$. Для выявления истинных агрегатов мононуклеарных лейкоцитов с тромбоцитами и исключения из анализа событий, представленных колокализованными клетками, к изображениям лейкоцитов в режиме «яркого поля» (Brightfield) применяли маску расширения (+1 пиксель) с последующим вычислением признака интернализации сигнала CD42b-PE в маске лейкоцитов CD45-APC. События со значением признака интернализации, равным или превышающим 0, расценивали как истинные агрегаты, в то время как события с отрицательным значением признака интернализации исключали из дальнейшего анализа [11].

Идентифицировали следующие виды агрегатов:

- агрегаты моноцитов с один тромбоцитом (ТМА_1);
- агрегаты моноцитов с двумя тромбоцитами (ТМА_2);
- агрегаты моноцитов с тремя тромбоцитами (ТМА_3);
- агрегаты моноцитов с более чем одним тромбоцитом (ТМА >1);
- агрегаты моноцитов с более чем тремя тромбоцитами (ТМА >3);
- тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, образованные посредством Р-селектина (ТМА_$CD62P^+$);
- агрегаты лимфоцитов с одним тромбоцитом (ТЛиА_1);
- агрегаты лимфоцитов с двумя тромбоцитами (ТЛиА_2);
- агрегаты лимфоцитов с тремя тромбоцитами (ТЛиА_3);
- агрегаты лимфоцитов с более чем одним тромбоцитом (ТЛиА >1);
- агрегаты лимфоцитов с более чем тремя тромбоцитами (ТЛиА >3);
- тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, образованные посредством Р-селектина (ТЛиА_$CD62P^+$).

В сыворотке крови оценивали базальные и постпрандиальные концентрации инсулина, С-пептида, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и лептина. Для оценки постпрандиальных изменений концентраций гормонов всем пациентам проводили стандартную пищевую нагрузку. После взятия венозной крови натощак (базальные концентрации) пациентам предлагали бутерброд с сыром (хлеб пшеничный — 50 г, сыр «Российский» — 30 г) и чай без сахара (200 мл); содержание белков составляло 11,5 г, жиров — 10 г, углеводов — 25,5 г. Повторный забор венозной крови для определения постпрандиальных концентраций исследуемых гормонов осуществляли через 2 ч.

Определение базальных и постпрандиальных концентраций гормонов проводили методом мультиплексного иммуноанализа с использованием тест-системы Human Diabetes (Merck, США) согласно протоколу производителя. Считывание результатов выполняли с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Медицинская геномика» Томского НИМЦ на приборе FLEXMAP 3D (Luminex Corporation, США). Обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck Millipore, США).

Статистическую обработку данных выполнили в программе Statistica 12 (StatSoft Inc., США) для Windows. Для сравнения качественных и полуколичественных показателей использовали двусторонний критерий Фишера. Соответствие нормальному закону распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В связи с выявленным отклонением от нормального распределения для сравнения независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни с представлением результатов в формате Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили соответственно; для сравнения зависимых выборок — T-критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ произвели с использованием коэффициента Спирмена (r_s). Во всех методах статистической обработки результатов принимали альтернативную гипотезу (о различии выборок или взаимосвязи параметров) при уровне значимости p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 32 пациента (22 мужчины и 10 женщин). Медианное значение индекса GS в общей выборке составило 42,5 балла, что послужило основанием для формирования двух групп: группа пациентов с GS ⩾42,5 балла (наиболее распространённый и выраженный КА) и группа пациентов с GS <42,5 балла (менее распространённый и выраженный КА). Группы пациентов были сопоставимы по полу, статусу курения, ИМТ, окружности талии, отношению ОТ/ОБ, приёму статинов, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа (табл. 1). При этом пациенты с Gensini Score <42,5 балла были старше пациентов с Gensini Score ⩾42,5 балла [67 (64; 69) против 59 (55; 65) лет, p=0,038] (см. табл. 1).

Выявлено, что у пациентов с более выраженным КА (GS ⩾42,5 балла) преобладали крупные агрегаты лимфоцитов с более чем тремя тромбоцитами, тогда как при менее тяжёлом поражении (GS <42,5 балла) чаще наблюдались мелкие агрегаты (один тромбоцит) (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести коронарного атеросклероза
Table 1. Table 1. Clinical parameters and history of patients with chronic coronary heart disease by the severity of coronary atherosclerosis

Параметры	Пациенты с GS ≥42,5 балла (*n*=18)	Пациенты с GS <42,5 балла (*n*=14)	*p*
Пол (мужчины/женщины)	14/4	8/6	0,267
Возраст, лет	59 (55; 65)	67 (64; 69)	0,038*
Статус курения, *n* (%)	9 (50%)	3 (21,4%)	0,148
Индекс массы тела, кг/м^2	28,7 (26,1; 32,4)	29,2 (25,7; 32,0)	0,909
Окружность талии, см	105,5 (96,0; 114,0)	100,0 (96,0; 108,0)	0,253
Окружность талии/окружность бедер, см	0,99 (0,96; 1,03)	0,98 (0,92; 0,99)	0,244
Приём статинов, *n* (%)	17 (94,4%)	13 (92,9%)	0,999
Наличие артериальной гипертензии, *n* (%)	18 (100%)	13 (92,6%)	0,438
Наличие сахарного диабета 2-го типа, *n* (%)	5 (27,7%)	5 (35,7%)	0,712

Примечание. * Уровень значимости различий *p* <0,05.

Таблица 2. Свойства тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести коронарного атеросклероза
Table 2. Table 2. Properties of platelet-leukocyte aggregates in patients with chronic coronary heart disease and different severity of coronary atherosclerosis

Параметры	Пациенты с GS ≥42,5 балла (*n*=18)	Пациенты с GS <42,5 балла (*n*=14)	*p*
ТМА, %	28,8 (7,11; 43,2)	23,85 (19,0; 28,3)	0,999
ТМА_CD62P$^+$, %	96,1 (87,8; 99,0)	95,2 (91,4; 97,0)	0,943
ТМА_1, %	78,3 (59,5; 86,3)	81,3 (72,0; 84,2)	0,597
ТМА_2, %	11,2 (8,24; 25,7)	14,5 (11,3; 18,9)	0,549
ТМА_3, %	2,2 (0,6; 6,3)	1,3 (0,6; 3,3)	0,342
ТМА >1, %	12,6 (9,4; 38,0)	16,6 (12,4; 20,7)	0,860
ТМА >3, %	0,3 (0; 1,6)	0,35 (0,0; 0,57)	0,971
ТЛиА, %	4,2 (1,7 ; 9,3)	6,3 (3,4; 8,8)	0,307
ТЛиА_CD62P$^+$, %	74,7 (45,0; 80,9)	70,0 (64,4; 75,8)	0,972
ТЛиА_1, %	84,9 (79,1; 92,0)	93,6 (87,8; 95,3)	0,045*
ТЛиА_2, %	8,8 (1,5; 13,9)	4,4 (3,03; 9,7)	0,549
ТЛиА_3, %	0,8 (0,3; 2,2)	0,35 (0,2; 0,6)	0,180
ТЛиА >1, %	10,1 (2,3; 17,1)	4,6 (3,3; 11,7)	0,504
ТЛиА >3, %	0,6 (0,3; 1,6)	0,1 (0,0; 0,5)	0,042*

Примечание. * Уровень значимости различий *p* <0,05. ТМА — тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты; ТМА_1 — агрегаты моноцитов с одним тромбоцитом; ТМА_2 — агрегаты моноцитов с двумя тромбоцитами; ТМА_3 — агрегаты моноцитов с тремя тромбоцитами; ТМА >1 — агрегаты моноцитов с более чем одним тромбоцитом; ТМА >3 — агрегаты моноцитов с более чем тремя тромбоцитами; ТЛиА — тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты; ТМА_CD62P$^+$ — тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, образованные посредством P-селектина (указано относительное количество агрегатов, образованных посредством CD62P, от общего количества тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов); ТЛиА — тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты; ТЛиА_CD62P$^+$ — тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, образованные посредством P-селектина (указано относительное количество агрегатов, образованных посредством CD62P, от общего количества тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатов); ТЛиА_1 — агрегаты лимфоцитов с одним тромбоцитом; ТЛиА_2 — агрегаты лимфоцитов с двумя тромбоцитами; ТЛиА_3 — агрегаты лимфоцитов с тремя тромбоцитами; ТЛиА >1 — агрегаты лимфоцитов с более чем одним тромбоцитом; ТЛиА >3 — агрегаты лимфоцитов с более чем тремя тромбоцитами; указано относительное количество клеток от общего количества тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов.

При оценке базальных и постпрандиальных концентраций гормонов в сыворотке крови было обнаружено более низкое базальное содержание глюкагона в группе пациентов с GS ⩾42,5 балла по сравнению с группой GS <42,5 балла (табл. 3).

При сопоставлении базальных и постпрандиальных концентраций гормонов у пациентов с GS ⩾42,5 балла выявлено значимое повышение содержания С-пептида и инсулина, а также снижение концентрации лептина после стандартной пищевой нагрузки (см. табл. 3). В группе пациентов с GS <42,5 балла постпрандиальные концентрации С-пептида, инсулина и глюкагона были выше по сравнению с базальным содержанием данных гормонов в сыворотке крови (см. табл. 3).

Таблица 3. Базальные и постпрандиальные концентрации гормонов в сыворотке крови у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести коронарного атеросклероза
Table 3. Table 3. Basal and postprandial serum hormones in patients with chronic coronary heart disease and different severity of coronary atherosclerosis

Параметры	Пациенты с GS ⩾42,5 балла (*n*=18)	Пациенты с GS <42,5 балла (*n*=14)	Сравнение групп
Инсулин б/к, пг/мл	631,9 (398,8; 995,9)	687,7 (541,8; 960,6)	*p*=0,630
Инсулин п/к, пг/мл	1180,0 (833,1; 2159,0)	1103,0 (1013,0; 3566,0)	*p*=0,558
Сравнение б/к и п/к	*p*=0,003*	*p*=0,002*	
С-пептид б/к, пг/мл	2527,0 (1804,0; 2903,0)	1638,0 (745,7; 2733,0)	*p*=0,225
С-пептид п/к, пг/мл	3703,0 (2745,0; 5319,0)	3886,0 (2605,0; 6885,0)	*p*=0,738
Сравнение б/к и п/к	*p*=0,001*	*p*=0,001*	
Глюкагон б/к, пг/мл	25,9 (16,9; 47,2)	57,9 (23,2; 69,3)	*p*=0,049*
Глюкагон п/к, пг/мл	36,8 (28,2; 57,4)	58,4 (44,1; 84,5)	*p*=0,069
Сравнение б/к и п/к	*p*=0,076	*p*=0,046*	
Лептин б/к, пг/мл	6246,0 (3089,0; 13739,0)	5440,0 (3708,0; 14999,0)	*p*=0,917
Лептин п/к, пг/мл	4167,0 (2320,0; 9126,0)	6866,0 (2493,0; 23829,0)	*p*=0,477
Сравнение б/к и п/к	*p* <0,001*	*p*=0,152	
ГПП-1 б/к, пг/мл	8,2 (4,3; 10,8)	1,9 (0,1; 6,4)	*p*=0,089
ГПП-1 п/к, пг/мл	7,7 (4,2; 11,4)	4,34 (0,9; 8,2)	*p*=0,294
Сравнение б/к и п/к	*p*=0,917	*p*=0,182	

Примечание. * Уровень значимости различий p <0,05. б/к — базальная концентрация (натощак); п/к — постпрандиальная концентрация (после стандартной пищевой нагрузки); ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

Корреляционный анализ показал, что с относительным содержанием ТЛА ассоциированы именно постпрандиальные (а не базальные) уровни гормонов, при этом наблюдались различия в характере взаимосвязей у пациентов с разной степенью коронарного атеросклероза. Так, в группе пациентов с GS ⩾42,5 балла концентрация лептина прямо коррелировала с повышением доли агрегатов моноцитов с тремя и более чем тремя тромбоцитами (r_s=0,663; p=0,037 и r_s=0,657; p=0,039 соответственно). Концентрация ГПП-1 была обратно взаимосвязана с относительным содержанием мелких агрегатов моноцитов с одним тромбоцитом (r_s=–0,661; p=0,037), и прямо — с долей CD62P$^+$ тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов (r_s=0,636; p=0,048) (рис. 1).

У пациентов с менее выраженным атеросклерозом (GS <42,5 балла) выявлены значимые положительные взаимосвязи между уровнем лептина и образованием мелких агрегатов как для моноцитов (r_s=0,700; p=0,036), так и лимфоцитов (r_s=0,753; p=0,019) с одним тромбоцитом. Концентрация инсулина обратно коррелировала с долей крупных тромбоцитарно-моноцитарных (r_s=–0,750; p=0,019) и тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатов (r_s=–0,766; p=0,016), тогда как содержание ГПП-1 было обратно взаимосвязано с долей CD62P$^+$ тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (r_s=–0,850; p=0,002 и r_s=–0,733; p=0,025) (см. рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые продемонстрирована взаимосвязь постпрандиальной гормональной регуляции с формированием ТЛА у пациентов с хронической ИБС, при этом характер найденных корреляций зависит от степени атеросклеротического поражения. Ранее в нашем исследовании мы показали, что провоспалительные изменения, такие как увеличение концентрации IL-1β и повышение индексов системного воспаления, вносят вклад в образование крупных гетеротипических агрегатов ТЛиА (с тремя и более чем тремя тромбоцитами) у пациентов с ИБС [12]. Настоящая работа развивает эти представления, демонстрируя, что изменения в свойствах ТЛА у пациентов с ИБС ассоциированы также со специфическими изменениями в гормональном профиле, причём именно в постпрандиальный период.

Вероятно, отсутствие повышения постпрандиальной концентрации лептина у пациентов с менее выраженным КА может указывать на раннюю стадию метаболических нарушений (наличие гиперлептинемии и развивающуюся лептинорезистентность): концентрация лептина становится высокой натощак без существенных изменений в постпищевом статусе. Кроме того, можно предположить, что в группе с GS ⩾42,5 балла значимое снижение лептина указывает на более выраженную дисфункцию адипоцитов, обусловленную хроническим воспалением и инсулинорезистентностью жировой ткани, что приводит к нарушению регуляции секреции лептина и парадоксальному снижению его концентрации после пищевой нагрузки.

Выявленная нами взаимосвязь между содержанием лептина и размером крупных агрегатов у пациентов с более выраженным КА вносит вклад в понимание ранее опубликованных данных других исследователей. Имеется

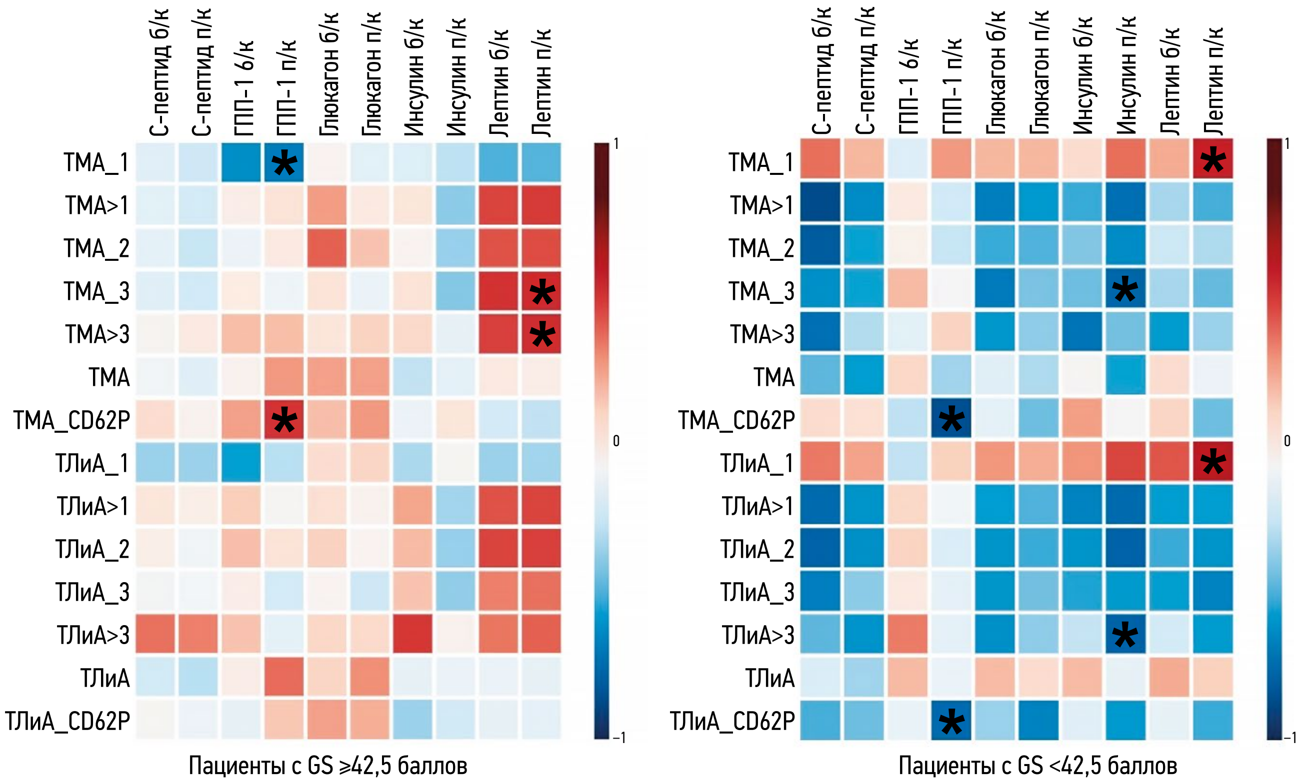

Рис. 1. Тепловая карта взаимосвязей между содержанием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и концентрациями гормонов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от степени тяжести коронарного атеросклероза. Цветовая шкала справа отражает величину коэффициентов корреляции (от –1 до 1) с градиентом от синего к красному. * — уровень значимости взаимосвязи между показателями *p* <0,05. б/к — базальная концентрация (натощак); п/к — постпрандиальная концентрация (после стандартной пищевой нагрузки); ТМА — тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты; ТМА_1 — агрегаты моноцитов с одним тромбоцитом; ТМА_2 — агрегаты моноцитов с двумя тромбоцитами; ТМА_3 — агрегаты моноцитов с тремя тромбоцитами; ТМА >1 — агрегаты моноцитов с более чем одним тромбоцитом; ТМА >3 — агрегаты моноцитов с более чем тремя тромбоцитами; ТЛиА — тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты; ТМА_CD62P+ — тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, образованные посредством Р-селектина (указано относительное количество агрегатов, образованных посредством CD62P, от общего количества тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов); ТЛиА — тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты; ТЛиА_CD62P+ — тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, образованные посредством Р-селектина (указано относительное количество агрегатов, образованных посредством CD62P, от общего количества тромбоцитарно-лимфоцитарных агрегатов); ТЛиА_1 — агрегаты лимфоцитов с одним тромбоцитом; ТЛиА_2 — агрегаты лимфоцитов с двумя тромбоцитами; ТЛиА_3 — агрегаты лимфоцитов с тремя тромбоцитами; ТЛиА >1 — агрегаты лимфоцитов с более чем одним тромбоцитом; ТЛиА >3 — агрегаты лимфоцитов с более чем тремя тромбоцитами; указано относительное количество клеток от общего количества тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

Fig. 1. Fig. 1. Heat map of the relationship between platelet-leukocyte aggregate and hormone levels in patients with chronic coronary heart disease and different severity of coronary atherosclerosis. The color scale on the right shows the magnitude of the correlation coefficients (–1 to 1) with a gradient from blue to red. *, significance of the relationship between the indicators p < 0.05. bl, basal level (on an empty stomach); pl, postprandial level (after a standard meal); TMA, platelet-monocyte aggregates; TMA_1, aggregates of monocytes with one platelet; TMA _2, aggregates of monocytes with two platelets; TMA_3, aggregates of monocytes with three platelets; TMA> 1, aggregates of monocytes with more than one platelet; TMA > 3, aggregates of monocytes with more than three platelets; ТЛиА, platelet-lymphocyte aggregates; TMA_CD62P+, platelet-monocyte aggregates formed by P-selectin (the relative number of aggregates formed by CD62P in the total platelet-monocyte aggregate count); ТЛиА, platelet-lymphocyte aggregates; ТЛиА_CD62P+, platelet-lymphocyte aggregates formed by P-selectin (the relative number of aggregates formed by CD62P in the total platelet-lymphocyte aggregate count); ТЛиА_1, lymphocyte aggregates with one platelet; ТЛиА_2, lymphocyte aggregates with two platelets; ТЛиА_3, lymphocyte aggregates with three platelets; ТЛиА > 1, lymphocyte aggregates with more than one platelet; ТЛиА > 3, lymphocyte aggregates with more than three platelets. The relative number of cells in the total platelet-leukocyte aggregate count is indicated; ГПП-1, glucagon-like peptide-1.

ряд работ, описывающих взаимосвязь между действием лептина и содержанием тромбоцитов, причём данные отличаются некоторой гетерогенностью.

Так, A. Abdel-Meneim и соавт. (2019) показали, что для пациентов с метаболическим синдромом характерна взаимосвязь гиперлептинемии с увеличением общего количества тромбоцитов и лейкоцитов [13]. С другой стороны, M. Ozata и соавт. (2001) показали, что добавление лептина к обогащённой тромбоцитами плазме даже в высокой концентрации не приводило к увеличению агрегации тромбоцитов [14]. В нашем исследовании, несмотря на дисрегуляцию продукции лептина при наиболее выраженном КА, содержание лептина прямо коррелировало с содержанием крупных ТМА. Вероятно, лептин может оказывать воздействие непосредственно на сами моноциты, способствуя их активации, пролиферации и вовлечению во взаимодействие с тромбоцитами [15].

Кроме того, отсутствие повышения концентрации ГПП-1 после пищевой нагрузки в обеих группах пациентов может свидетельствовать о снижении секреции данного гормона L-клетками дистального отдела тонкой кишки в условиях глюко- и/или липотоксичности при метаболических нарушениях [16]. Обнаруженные нами взаимосвязи у пациентов с более выраженным КА носят неоднозначный характер: концентрация ГПП-1 была обратно взаимосвязана с числом мелких ТМА, но прямо — с долей агрегатов моноцитов с тромбоцитами, образованных через Р-селектин. Это может свидетельствовать о нарушении постпрандиальной инкретиновой регуляции образования агрегатов тромбоцитов-моноцитов посредством Р-селектина и уменьшении противовоспалительного потенциала ГПП-1 по мере прогрессирования КА. Антитромботическое действие ГПП-1 было описано в многочисленных исследованиях [8, 17], однако, точные механизмы, посредством которых ГПП-1 проявляет свои эффекты, всё ещё неоднозначны и в настоящий момент требуют детального изучения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что постпрандиальные гормональные изменения могут играть ключевую роль в модуляции тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, а не только отражать метаболическую нагрузку. К достоинствам исследования можно отнести использование проточной цитометрии с опцией визуализации, что позволило не только идентифицировать исследуемые агрегаты тромбоцитов с мононуклеарными лейкоцитами, но и охарактеризовать соотношение мононуклеаров и тромбоцитов в агрегатах, оценить их размеры. Этот метод имеет ряд существенных преимуществ, поскольку даёт возможность исключить из анализа «псевдоагрегаты», представленные колокализованными клетками в проточной ячейке [11].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо небольшого объёма выборки и наблюдательного одномоментного дизайна, следует отметить отсутствие полной сопоставимости групп: пациенты с менее выраженным КА (GS <42,5) были старше пациентов с более выраженным КА, а также в сравниваемых группах наблюдалось различие в статусе курения, которое, вероятно, не достигло уровня статистической значимости из-за малого размера исследуемых групп. Поскольку возраст и курение являются значимыми факторами, влияющими на тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия и гормональный статус, их неравномерное распределение могло оказать влияние на полученные результаты. Несмотря на существующие методологические ограничения, полученные результаты обосновывают необходимость более масштабных исследований роли гормональной регуляции в формировании ТЛА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование коронарного атеросклероза сопровождается повышением доли мультиагрегированных тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов, что может указывать на перераспределение тромбоцитарной активности в сторону формирования более крупных и функционально значимых агрегатов. Вероятно, данное явление отражает усиление тромбовоспалительных процессов и формирование неблагоприятного остаточного сердечно-сосудистого риска в данной когорте больных. Кроме того, впервые выявлено наличие тесной взаимосвязи между гормональным статусом и функциональной активностью как тромбоцитов, так и иммунных клеток у пациентов с хронической ИБС. Полученные нами результаты обосновывают возможность рассмотрения ТЛА в качестве перспективного маркёра метаболического дисбаланса и хронического субклинического воспаления у пациентов с данной патологией. Необходимо продолжить изучение молекулярных механизмов тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, поскольку это может быть перспективным направлением для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, определения остаточного сердечно-сосудистого риска и коррекции лечения исследуемых пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.И. Выросткова — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи; И.В. Кологривова — определение концепции, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи; Т.Е. Суслова — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; О.А. Кошельская — обеспечение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; Е.С. Кравченко — валидация, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Дмитрюков — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122020300043-1.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Авторы предоставляют ограниченный доступ к данным по запросу.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали член редакционного совета и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.I. Vyrostkova: conceptualization, investigation, data curation, formal analysis, visualization, writing—original draft; I.V. Kologrivova: conceptualization, supervision, writing—review & editing; T.E. Suslova: conceptualization, writing—review & editing; O.A. Koshelskaya: resources, writing—review & editing; E.S. Kravchenko: validation, writing—review & editing; A.A. Dmitriukov: investigation, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
Ethics approval: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center (Minutes No. 210 dated February 18, 2021). All participants provided written informed consent to participate in the study.
Funding sources: The study was part of state assignment No. 122020300043-1.
Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.
Data availability statement: Limited data are available upon reasonable request.
Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved a member of the editorial council and a member of the editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hu B, Wang Y, Chen D, et al. Temporal trends in the prevalence and death of ischemic heart disease in women of childbearing age from 1990 to 2019: a multilevel analysis based on the Global burden of disease study 2019. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1366832. doi: 10.3389/fcvm.2024.1366832 EDN: TIOCNZ
2. Pluta K, Porębska K, Urbanowicz T, et al. Platelet-leucocyte aggregates as novel biomarkers in cardiovascular diseases. *Biology*. 2022;11(2):224. doi: 10.3390/biology11020224
3. Hottz ED, Quirino-Teixeira AC, Merij LB, et al. Platelet-leukocyte interactions in the pathogenesis of viral infections. *Platelets*. 2022;33(2):200–207. doi: 10.1080/09537104.2021.1952179 EDN: BMRQFG
4. Zahran AM, El-Badawy O, Mohamad IL, et al. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregates in type I diabetes mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9_suppl):230S–239S. doi: 10.1177/1076029618805861
5. Allen N, Barrett TJ, Guo Y, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are a robust marker of platelet activity in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2019;282:11–18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.029
6. Trubacheva OA, Petrova IV, Kologrivova IV, et al. Mechanism of collagen-induced platelet aggregation in patients with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension. *The Siberian medical journal*. 2019;34(4):112–117. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117 EDN: UEGHWY
7. Osaka N, Kushima H, Mori Y, et al. Anti-inflammatory and atheroprotective properties of glucagon. *Diab Vasc Dis Res*. 2020;17(5):1479164120965183. doi: 10.1177/1479164120965183 EDN: TLRPOL
8. Sternkopf M, Nagy M, Baaten CCFMJ, et al. Native, intact glucagon-like peptide 1 is a natural suppressor of thrombus growth under physiological flow conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):e65–e77. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313645 EDN: LOBMJW
9. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, OKeefe JH, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*. 2017;4(2):e000656. doi: 10.1136/openhrt-2017-000656
10. Nagasawa A, Matsuno K, Tamura S, et al. The basis examination of leukocyte-platelet aggregates with CD45 gating as a novel platelet activation marker. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(5):534–541. doi: 10.1111/ijlh.12051
11. Hui H, Fuller KA, Erber WN, Linden MD. Imaging flow cytometry in the assessment of leukocyte-platelet aggregates. *Methods*. 2017;112:46–54. doi: 10.1016/j.ymeth.2016.10.002
12. Kologrivova IV, Suslova TE, Vyrostkova AI, et al. The size of platelet-leukocyte aggregates in patients with various degree of coronary atherosclerosis. *Medical Immunology (Russia)*. doi: 10.15789/1563-0625-TSO-2960
13. Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Sultan EA, Mahmoud R. Relationship of leukocytes, platelet indices and adipocytokines in metabolic syndrome patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):874–880. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.016
14. Ozata M, Avcu F, Durmus O, et al. Leptin does not play a major role in platelet aggregation in obesity and leptin deficiency. *Obes Res*. 2001;9(10):627–630. doi: 10.1038/oby.2001.82
15. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol*. 1999;194(1):6–11. doi: 10.1006/cimm.1999.1490
16. Hong JH, Kim DH, Lee MK. Glucolipotoxicity and GLP-1 secretion. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001905. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001905 EDN: ZFVFPJ
17. Steven S, Jurk K, Kopp M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling reduces microvascular thrombosis, nitro-oxidative stress and platelet activation in endotoxaemic mice. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1620–1632. doi: 10.1111/bph.13549

ОБ АВТОРАХ

*** Выросткова Александра Игоревна;**
адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а;
ORCID: 0009-0000-7865-6948;
eLibrary SPIN: 8635-2098;
e-mail: alexandra.vy20@gmail.com

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4537-0008;
eLibrary SPIN: 6987-2021;
e-mail: ikologrivova@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Aleksandra I. Vyrostkova;**
address: 111a Kievskaya st, Tomsk, Russia, 634012;
ORCID: 0009-0000-7865-6948;
eLibrary SPIN: 8635-2098;
e-mail: alexandra.vy20@gmail.com

Irina V. Kologrivova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4537-0008;
eLibrary SPIN: 6987-2021;
e-mail: ikologrivova@gmail.com

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9645-6720;
eLibrary SPIN: 9588-9414;
e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6679-1269;
eLibrary SPIN: 3093-4903;
e-mail: koshel@live.ru

Кравченко Елена Сергеевна;
ORCID: 0000-0002-1235-9956;
eLibrary SPIN: 9385-8321;
e-mail: nikonovaes@gmail.com

Дмитрюков Алексей Александрович;
ORCID: 0000-0002-6924-966X;
eLibrary SPIN: 3698-9862;
e-mail: aldmn9k@mail.ru

Tatiana E. Suslova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9645-6720;
eLibrary SPIN: 9588-9414;
e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

Olga A. Koshelskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6679-1269;
eLibrary SPIN: 3093-4903;
e-mail: koshel@live.ru

Elena S. Kravchenko, MD;
ORCID: 0000-0002-1235-9956;
eLibrary SPIN: 9385-8321;
e-mail: nikonovaes@gmail.com

Alexey A. Dmitriukov;
ORCID: 0000-0002-6924-966X;
eLibrary SPIN: 3698-9862;
e-mail: aldmn9k@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author