

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

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» ФГБУ  
«Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова»

*На правах рукописи*

**ПОБОЖЕВА**

**Ирина Александровна**

**РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ АДИПОНЕКТИНА И  
ОМЕНИНА 1 В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В  
РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

1.5.7. Генетика (биологические науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
**Пчелина Софья Николаевна**  
доктор биологических наук

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Ожирение и ишемическая болезнь сердца.....	16
1.2. Дислипидемия и атеросклероз.....	19
1.2.1 Классы липопротеинов .....	20
1.2.2 Роль макрофагов в атерогенезе .....	22
1.2.3 Обратный транспорт холестерина.....	23
1.3. Роль жировой ткани в патогенезе ИБС .....	24
1.3.1 Типы и строение жировой ткани .....	24
1.3.2 Адипокины жировой ткани .....	27
1.3.3 Эпикардальная жировая ткань .....	31
1.4 Адипонектин.....	34
1.4.1 Сигнальные пути адипонектина.....	36
1.4.2 Рецепторы адипонектина .....	38
1.4.3 Адипорон – агонист рецепторов адипонектина .....	40
1.4.4 AdipoR-независимые действия адипонектина.....	41
1.4.5 Роль адипонектина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний .....	42
1.5 Оментин-1 .....	46
1.5.1 Функции и сигнальные пути оментина-1.....	46
1.5.2 Роль оментина-1 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний .....	48
1.5.3 Оментин-1 и атеросклероз .....	51
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	52
2.1 Характеристика обследованных групп .....	52
2.2 Измерение концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови .....	54
2.3 Оценка уровня мРНК генов <i>ADIPOQ</i> и <i>ITLN1</i> в жировой ткани.....	54
2.4 Оценка содержания белков ВМАН и оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ .....	55

2.5 Культивирование моноцитов и макрофагов с последующим воздействием адипорона .....	56
2.6 MTS-тест .....	57
2.7 Оценка уровня мРНК генов обратного транспорта холестерина в макрофагах 57	
2.8 Статистическая обработка результатов .....	59
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....	61
3.1 Характеристика обследуемых групп .....	61
3.2 Экспрессия гена адипонектина в различных типах жировой ткани при ожирении и ИБС.....	62
3.3 Влияние адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина в макрофагах человека.....	66
3.4 Экспрессия гена оментина-1 в различных типах жировой ткани при ожирении и ИБС .....	69
3.5 Экспрессия адипонектина и оментина-1 в различных типах жировой ткани 72	
3.6 Сопоставление полученных данных с антропометрическими и биохимическими характеристиками пациентов .....	74
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	86
ВЫВОДЫ .....	88
Список источников .....	89

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ИЖТ – интраабдоминальная жировая ткань

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

ПЖТ – подкожная жировая ткань

ЖТ – жировая ткань

ВМАН – высокомолекулярный адипонектин

ТГ - триглицериды

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ХС – холестерин

ХС-ЛПВП – холестерин в составе липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП - холестерин в составе липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПОНП - холестерин в составе липопротеинов очень низкой плотности

ИМТ – индекс массы тела

ОТ – окружность талии

ГМК – гладкомышечные клетки

LXR - X-рецепторы печени

RXR - ретиноидный x-рецептор

PPAR - рецепторы семейства, активируемого пролифератором пероксисом ABCA1,

ABCG1 - АТФ-связывающие кассетные транспортеры A1 и G1

АpoA-I – аполипопротеин A-I

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ОТХ – обратный транспорт холестерина

ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза

SR-A - скавенджер-рецептор А

TLR4 – толл-подобный рецептор 4

АСАТ-1 - ацетил-КоА-ацилтрансфераза

АМРК - АМФ-активируемая протеинкиназа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

ЭХО - эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в большинстве развитых стран, включая Российскую Федерацию (Крюков и другие, 2010). В настоящее время считается, что атеросклероз коронарных артерий является основной причиной развития ИБС (Латфуллин, 2017; Сергиенко и другие, 2020).

Одним из наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза является ожирение и, связанная с ним, дисфункция жировой ткани (ЖТ). ЖТ является активным эндокринным органом, отвечающим за секрецию адипокинов, участвующих в различных метаболических и воспалительных процессах. Адипокины регулируют углеводный и липидный метаболизм, чувствительность тканей к инсулину, свертываемость крови и воспалительные реакции (Agra et al., 2014; Chistiakov et al., 2017). Развитие метаболического синдрома, артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа и ССЗ может быть обусловлено дисбалансом в секреции адипокинов. При этом особенности анатомического распределения ЖТ также играют роль в развитии сопутствующих заболеваний при ожирении (Mendis et al., 2011; Сергиенко и другие, 2020). Дисбаланс в секреции адипокинов может усугубляться накоплением эктопического жира, т.е. отложением жира в органах, не относящимся к ЖТ, таких как скелетные мышцы, поджелудочная железа, печень и сердце (Piché et al., 2018). Наиболее опасными являются абдоминальное ожирение, для которого характерно присутствие большого объема висцеральной жировой ткани в интраабдоминальной области (ИЖТ) и, в особенности, эпикардальное, характеризующееся разрастанием эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), расположенной в непосредственной близости к миокарду и прилегающим коронарным артериями.

В пользу гипотезы об участии ЭЖТ в развитии ИБС свидетельствует ее анатомическая и функциональная связь с коронарными артериями и миокардом, которая делает возможным тесное взаимодействие и интенсивный обмен веществ

между этими структурами. Хотя механизмы, с помощью которых ЭЖТ влияет на развитие атеросклероза, до конца не изучены, эпикардальный жир может воздействовать на коронарные артерии несколькими путями, включая окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, активацию макрофагов, врожденный воспалительный ответ и дестабилизацию атеросклеротических бляшек (Gaborit et al., 2017; Ansaldo, 2019). Вследствие общего кровоснабжения ЭЖТ и миокарда за счет ветвей коронарных артерий, ЭЖТ может оказывать местное воздействие на коронарное русло через паракринные и вазокринные механизмы (Iacobellis et al., 2005; Chistiakov et al., 2017).

Адипонектин и оментин-1 являются одними из важнейших антиатерогенных адипокинов, секретируемых ЖТ. При ожирении, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается снижение концентраций циркулирующих адипонектина и оментина-1 (Li et al., 2009; Беляева и другие, 2014; Cătoi et al., 2014; Onur et al., 2014).

Оментин-1 обладает противовоспалительным, антиатерогенным и антиоксидантным эффектами, стимулирует инсулин-опосредованный транспорт глюкозы в адипоцитах человека (Du et al., 2016; Lau et al., 2017). В ряде исследований было показано снижение концентрации циркулирующего в сыворотке крови оментина-1 при ожирении, сахарном диабете, метаболическом синдроме, атеросклерозе и воспалительных заболеваниях Cătoi et al., 2014; Onur et al., 2014). Было отмечено, что оментин-1 в сыворотке крови был ниже у пациентов с ИБС, чем у обследованных без этой патологии (Onur et al., 2014). Кроме того, было показано, что концентрация оментина-1 в сыворотке крови является важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подозрением на ИБС и сердечную недостаточность, а также у пациентов с субклиническим атеросклерозом, находящихся на гемодиализе (Saely et al., 2015; Kocijancic et al., 2016).

Адипонектин циркулирует в крови в виде тримера, гексамера и мультимера. Мультимер адипонектина, т.е. высокомолекулярный адипонектин (ВМАН), имеет наибольшую биологическую активность (Rutkowski et al., 2014). ВМАН

стимулирует продукцию оксида азота II в клетках эндотелия, участвует в подавлении окислительного стресса и препятствует развитию воспаления. Низкий уровень ВМАН в плазме крови связан с инсулинорезистентностью и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Беляева и другие, 2014).

Адипонектин крови уменьшает сосудистое воспаление и препятствует проатеросклеротическим процессам, то есть адгезии моноцитов, трансформации макрофагов в пенистые клетки, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (Zoccali et al., 2002). Исследования показали, что при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также ожирении и сахарном диабете 2 типа наблюдаются низкие концентрации адипонектина в плазме крови (Li et al., 2009; Беляева и другие, 2014).

Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз, участвуя в метаболизме жирных кислот и глюкозы, и обладает противовоспалительным и антиатерогенным эффектами (Karbowska et al., 2006; Villarreal-Molina et al., 2012). Адипонектин оказывает противовоспалительное, антидиабетическое и антиатерогенное действие, взаимодействуя с рецепторами AdipoR1 и AdipoR2, и инициирует активацию ряда внутриклеточных сигнальных каскадов.

В настоящее время остается актуальным поиск новых терапевтических подходов к профилактике и лечению атеросклероза, в связи с чем одним из направлений современных исследований является поиск и изучение соединений, усиливающих функции адипонектина. Предполагают, что одним из механизмов антиатерогенного действия может являться предотвращение образования пенистых клеток в ходе участия адипонектина в регуляции обратного транспорта холестерина (ОТХ) (Liang et al., 2015).

Однако, в настоящий момент не ясно, какой тип ЖТ вносит основной вклад в пул адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови в норме и патологии, а исследования остаются единичными в связи с трудностью получения парных образцов ЖТ.

Мы предположили, что изменение экспрессии генов адипокинов адипонектина (*ADIPOQ*) и оментина-1 (*ITLN1*), секретируемых как висцеральной, так и подкожной жировой тканью (ПЖТ) может оказывать влияние на развитие ИБС.

## **Степень разработанности темы исследования**

Согласно данным системы поиска Pubmed с 2016 по 2023 год опубликовано 58 411 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме ИБС.

Известно, что ожирение является независимым фактором риска ССЗ. При этом в ряде исследований было показан существенный вклад локальных жировых депо в патогенез атеросклероза и ССЗ (Jahangir et al., 2014; Piché et al., 2018; Katta et al., 2021). Продолжается изучение вклада адипокинов, секретируемых ЖТ в развитие ожирения и ИБС (Iacobellis et al, 2005; Драпкина и другие, 2013; Agra et al, 2014; Iacobellis et al., 2015; Lau et al., 2017; Chistiakov et al, 2017). При этом особое внимание уделяется изучению висцеральной жировой ткани (ВЖТ), в частности, ЭЖТ, расположенной в непосредственной близости к миокарду и коронарных артериям. Адипокины ЭЖТ могут быть локально вовлечены в регуляцию воспалительных и атерогенных процессов в стенках коронарных артерий. Подобные исследования остаются единичными в связи с трудностью получения парных образцов ЖТ, а результаты во многом противоречивы (Iacobellis et al., 2005; Gaborit et al., 2017; Chistiakov et al., 2017; Ansaldo, 2019).

Актуальным также является поиск соединений, усиливающих функции антиатерогенных адипокинов. В частности, исследователями было проведено изучение адипорона, низкомолекулярного агониста рецепторов адипонектина (Okada-Iwabu, 2015; Zhang et al, 2015). Однако, большинство исследований было проведено на моделях мышей и иммортализованных клеточных линиях.

## **Цель исследования**

Исследование взаимосвязи экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в эпикардиальной, интраабдоминальной и подкожной жировой ткани с развитием ожирения и ИБС.

## **Задачи исследования**

1. Оценка уровня мРНК генов адипонектина (*ADIPOQ*) и оментина-1 (*ITLN1*) в парных образцах интраабдоминальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ожирением и в группе сравнения.
2. Оценка экспрессии генов *ADIPOQ* (мРНК, ВМАН) и *ITLN1* (мРНК, белок) в парных образцах эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС и в группе сравнения.
3. Сопоставление уровня экспрессии вышеуказанных генов в различных типах жировой ткани.
4. Сопоставление полученных данных с клиническими и биохимическими характеристиками пациентов: пол, возраст, индекс массы тела и окружность талии, концентрация липидов, адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови, количество пораженных артерий, толщина эпикардальной жировой ткани.
5. Оценка влияния агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *LXR $\alpha$*  (*NR1H3*), *LXR $\beta$*  (*NR1H2*), *PPARG*, *ACAT1*, *IL6*, *TNFA*, *TLR4* в клетках первичной культуры макрофагов человека.

### Научная новизна работы

Впервые была проведена оценка относительного уровня ВМАН в парных образцах ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС и пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий и показано, что содержание ВМАН в ЭЖТ снижено при толщине ЭЖТ более 8 мм, а уровень ВМАН в ПЖТ ниже у пациентов с ИБС, чем у обследованных без признаков клинически значимого атеросклероза коронарных артерий, что согласуется со снижением уровня мРНК гена *ADIPOQ* в данной группе пациентов.

Оценка уровня оментина-1 в парных образцах ЭЖТ и ПЖТ выявила низкий уровень белка оментина-1 в ЭЖТ у лиц с избыточной массой тела, как у пациентов с ИБС, так и в группе сравнения, а также отрицательную корреляцию уровня мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ЭЖТ с ИМТ.

Впервые изучено влияние агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *LXR $\alpha$*  (*NR1H3*), *LXR $\beta$*  (*NR1H2*), *PPARG*, *ACAT1*, *IL6*, *TNFA*, *TLR4* в клетках первичной культуры макрофагов человека и показано повышение уровня мРНК генов *ABCA1* и *PPARG* при концентрациях 5, 10 мкМ

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты, полученные в ходе проведения данного исследования, позволяют расширить представления о значении адипокинов адипонектина и оментина-1 жировой ткани в развитии ИБС.

Сниженная концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС, а также их корреляция с индексом массы тела подтверждает представления об антиантерогенной роли данных адипокинов в патогенезе ССЗ.

Было показано снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, а также экспрессии гена адипонектина и снижение уровня высокомолекулярного адипонектина в ПЖТ у пациентов с ИБС. В то же время, разрастание ЭЖТ до 8 мм у пациентов с ИБС характеризовалось снижением высокомолекулярного адипонектина в ЭЖТ. Полученные данные могут говорить о потенциальной значимости именно мультимерных форм адипонектина на развитие ИБС.

Проведенное впервые исследование влияния агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина позволило расширить представления о воздействии адипорона как на клетки первичной культуры макрофагов человека, так и на макрофаги линии ТНР-1. Полученные данные вносят вклад в исследования соединений, усиливающих эффекты адипонектина и их потенциальное влияние на развитие атеросклероза.

### **Методология и методы исследования**

Исследование роли экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в эпикардиальной, интраабдоминальной и подкожной жировой ткани, а также изучение влияния адипорона на экспрессию генов липидного обмена и воспаления в культивируемых макрофагах человека проводилось с использованием современных генетических и биохимических методов. В частности, применялись такие методы как полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, вестерн-блоттинг, иммуноферментный анализ (ИФА).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для пациентов с ИБС характерно снижение экспрессии гена адипонектина и уровня высокомолекулярного адипонектина в подкожной жировой ткани.
2. Разрастание эпикардиальной жировой ткани до 8 мм и более характеризуется снижением в ней уровня высокомолекулярного адипонектина.
3. Избыточная масса тела ассоциирована со снижением уровня оментина-1 в эпикардиальной жировой ткани, у женщин - со снижением мРНК гена адипонектина в подкожной жировой ткани.
4. Воздействие адипорона в концентрации 5 и 10 мкМ на клетки первичной культуры макрофагов человека приводит к повышению экспрессии генов *PPARG* и *ABCA1*.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Наблюдение и клинический осмотр пациентов, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования проводились на кафедре факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, определение биохимических характеристик сыворотки крови и концентрации общего адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови проводился сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Определение концентрации ВМАН в сыворотке крови методом ИФА, относительного уровня мРНК генов адипонектина и оментина-1 в ЖТ методом ПЦР в реальном времени, а также относительного

уровня белка ВМАН и оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ методом вестерн-блоттинг был выполнен автором лично. Автором лично выполнено исследование воздействия адипорона на первичную культуру макрофагов человека и макрофаги ТНР-1: выделение моноклеарной фракции периферической крови здоровых доноров в градиенте плотности фиколла, культивирование первичной культуры макрофагов и макрофагов ТНР-1 с последующим воздействием адипорона, проведение теста на выживаемость клеток, определение относительного уровня мРНК генов липидного обмена и воспаления методом ПЦР. Статистическая обработка полученных данных была выполнена автором лично. Описание исследований, анализ и обсуждение результатов были выполнены автором самостоятельно. Совместно с соавторами и научным руководителем обсуждались все материалы, освещенные в данном исследовании, были сформулированы выводы.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности и обоснованности положений, выносимых на защиту, представленных в диссертации, обеспечена применением адекватных и современных биохимических, молекулярно-генетических и клинических методов, выбором корректных статистических методов для исследуемых выборок для обработки полученных результатов исследований.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были доложены на российских и международных научных мероприятиях: Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии (Гатчина, Россия, 2017); European Human Genetics Conference (Copenhagen, Denmark, 2017); Future of Biomedicine (Владивосток, Россия, 2017); IV ежегодный молодежный научный форум Open Science (Гатчина, Россия, 2017); Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии (Гатчина, Россия, 2018); European Atherosclerosis Society Congress (Lisbon, Portugal, 2018); V ежегодный молодежный научный форум Open Science (Гатчина, Россия, 2018); Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и

молекулярной биологии (Санкт-Петербург, Россия, 2019); Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии (Санкт-Петербург, Россия, 2020); IX съезд Российского общества медицинских генетиков European Atherosclerosis Society Congress (Helsinki, Finland, 2021); IX съезд Российского общества медицинских генетиков (Россия, Москва, 2021); VI Российский Конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Россия, Санкт-Петербург, 2022); Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, Россия, 2022); III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов (Россия, Сочи, 2022)

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), охватывающей изучение явлений изменчивости и наследственности, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном уровнях. Область исследования: Структурно-функциональная организация генов. Структура и функции гена. Регуляция экспрессии генов. Генетика человека и медицинская генетика. Генетические механизмы наследственных аномалий. Мультифакторные заболевания. Разработка методов диагностики наследственных заболеваний и предрасположенности к ним. Генотерапия. Генетические маркеры физических, физиологических и психофизиологических признаков человека. Разработка методов диагностики генного допинга.

### **Публикации**

По материалам диссертационного исследования было опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в изданиях из утвержденного Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных

исследований для соискания ученой степени кандидата биологических наук (4 из них в Web of Science и/или Scopus).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, выводов, заключения, списка сокращений и списка литературы (243 источников, из них 214 – зарубежные, 29 – российские). Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами, 35 рисунками.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Ожирение и ишемическая болезнь сердца

ССЗ являются ведущей причиной смерти во всем мире (Libby et al., 2019; Ghantous et al., 2020). ИБС является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех экономически развитых странах (Рисунок 1). На долю ИБС приходится более половины всех смертей от ССЗ. В Российской Федерации отмечается один из наиболее высоких в Европе показателей распространенности и смертности населения от ИБС (Libby et al., 2005; Крюков и другие, 2010; Severino et al., 2020).



Рисунок 1. Вклад сердечно-сосудистых заболеваний в мировые показатели смертности в 2016 г. (Libby et al., 2019)

ИБС - это заболевание миокарда, обусловленное острым или хроническим несоответствием потребности миокарда в кислороде и коронарного кровоснабжения сердечной мышцы, которое развивается на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий. Полное ограничение кровотока, зачастую возникающее вследствие образования тромбов в коронарных артериях, приводит к инфаркту миокарда (Крюков и другие, 2010; Sharma et al., 2017; Saleh et al., 2018).

К числу наиболее значимых факторов риска ИБС относятся: отягощенная наследственность, возраст, принадлежность к мужскому полу, дислипидемии, артериальная гипертензия, гиподинамия, ожирение, нарушение углеводного обмена (гипергликемия, сахарный диабет), курение.

Ожирение считается независимым фактором риска ССЗ (Jahangir et al., 2014; Шляхто и другие, 2017; Katta et al., 2021). Ожирение является серьезной проблемой здравоохранения, приобретающей все большее значение во всем мире. Его распространенность увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным ВОЗ, 39% населения мира старше 18 лет имеют избыточный вес, из которых 13% страдают ожирением. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между ожирением и ССЗ (стабильная коронарная болезнь, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, сердечные аритмии и внезапная сердечная смерть) (Isomaa et al., 2001; Yusuf et al., 2004; Poirier et al., 2006; Csige et al., 2018). Также было показано, что связь между ожирением и гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией и синдромом апноэ во сне увеличивает частоту ССЗ (Poirier et al., 2006; Csige et al., 2018; Курочкина и другие, 2022).

Для измерения степени ожирения используется индекс массы тела (ИМТ). ИМТ измеряется в кг/м<sup>2</sup> и рассчитывается по формуле:  $ИМТ = m/h^2$ , где:  $m$  — масса тела в килограммах,  $h$  — рост в метрах (Таблица 1) (Jahangir et al., 2014).

Таблица 1. Классификация массы тела Всемирной организации здравоохранения (Katta et al., 2021)

Недостаточный вес	<18,5 кг/м <sup>2</sup>
Нормальный вес	18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>
Избыточный вес	25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>
Ожирение I степени	30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>
Ожирение II степени (тяжелое)	35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>
Ожирение III степени (патологическое, экстремальное)	≥40,0 кг/м <sup>2</sup>
Ожирение IV степени	≥50,0 кг/м <sup>2</sup>

Однако ИМТ не дает информации о распределении жира в организме, что имеет важное значение для сердечно-сосудистого риска, поскольку развитие

сопутствующих ожирению заболеваний определяется особенностями анатомического распределения жировой ткани (Mendis et al., 2011, Csige et al. 2018; Сергиенко и другие, 2020). Были введены новые клинические измерения, например, окружность талии (ОТ) и расчет соотношения окружностей талии/бедер, с целью характеристики абдоминального (центрального) ожирения. Для абдоминального ожирения характерно присутствие большого объема жировой ткани в интраабдоминальной области (ИЖТ). ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин квалифицируется как абдоминальное ожирение и сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Соотношение окружностей талии/бедер выше 1,0 у мужчин и выше 0,8 у женщин также указывает на абдоминальное ожирение (таблица 2) (Csige et al. 2018).

Таблица 2. Клинические характеристики абдоминального ожирения (Katta et al., 2021)

Обхват талии	$\geq 102$ см у мужчин; $\geq 88$ см у женщин
Соотношение талии и бедер	$> 1,0$ у мужчин; $> 0,8$ у женщин
Метаболический синдром (требуется 3 из следующих 5):	
Обхват талии	$\geq 102$ см у мужчин; $\geq 88$ см у женщин
Кровяное давление	$\geq 130/85$ мм рт.ст.
Уровень триглицеридов в сыворотке	$\geq 150$ мг/дл
Уровень холестерина ЛПВП в сыворотке	$< 40$ мг/дл у мужчин; $< 50$ мг/дл у женщин
Уровень глюкозы в сыворотке	$> 110$ мг/дл

Помимо абдоминального ожирения, опасным считается и эпикардиальное, которое характеризуется разрастанием эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), расположенной в непосредственной близости к миокарду и прилегающим коронарным артериями. По данным ряда исследований объем и толщина ЭЖТ связана с развитием субклинического атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда (Eroglu et al, 2009; Sade et al, 2009; Chu et al, 2016; Lu et al, 2019; Полякова и другие, 2020).

Помимо увеличения риска артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, ожирение также увеличивает риск атерогенной дислипидемии (Klor et al, 2013; Jahangir et al, 2014). Высокий ИМТ ассоциирован с более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высоким уровнем триглицеридов, то есть с атерогенной дислипидемией, что потенциально увеличивает риск развития ИБС (Jahangir et al, 2014).

## **1.2. Дислипидемия и атеросклероз**

Атеросклероз – это сложное многофакторное заболевание, патогенетические механизмы которого остаются не до конца выясненными. Атеросклероз характеризуется инфильтрацией во внутреннюю оболочку артерий окисленных богатых холестерином (ХС) липопротеинов с последующим образованием атероматозных бляшек, суживающих просвет сосуда и приводящих к уменьшению кровотока, а затем постепенно переходит в хроническое воспалительное заболевание сосудов (Лутай, 2004; Латфуллин, 2017; Libby et al, 2019). Признаки воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки (Лутай, 2004; Libby et al, 2019, Shemiakova et al, 2020). Сформировавшаяся обструктивная атеросклеротическая бляшка выступает в просвет сосуда и приводит к полному или частичному перекрытию кровотока (Гайтон и другие, 2008; Severino et al, 2020). Области бифуркации артерий являются характерным местом формирования атеросклеротических бляшек коронарных артерий. Острая коронарная окклюзия (закупорка сосуда) чаще развивается у людей с атеросклерозом коронарных артерий и почти никогда – у людей с нормальным коронарным кровообращением (Гайтон и другие, 2008). Дисфункция эндотелиальных клеток, проявляющаяся в подверженных поражению участках артериальной сосудистой сети, приводит к самым ранним изменениям в анамнезе атеросклеротического поражения – проникновению, захвату и модификации циркулирующих липопротеиновых частиц в субэндотелиальном пространстве (Gimbrone et al, 2017).

Согласно липидно-инфильтрационной теории Н.Н. Аничкова атеросклероз развивается вследствие проникновения из плазмы крови и накопления в интима артерий липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) богатых холестерином (Климов и другие, 1999; Гайтон и другие, 2008; Severino et al, 2020). Атерогенная дислипидемия, проявляющаяся в повышении концентрации ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов в плазме крови при ожирении, создает благоприятные условия для проникновения и накопления ЛПНП в интима артерий (Сергиенко и другие, 2020). Атеросклеротические поражения сосудов у пациентов с более высокими значениями ИМТ встречаются чаще и прогрессируют быстрее по сравнению с лицами с нормальной массой тела (McGill et al, 2002).

### 1.2.1 Классы липопротеинов

Основными липидами плазмы крови человека являются триглицериды (ТГ), фосфолипиды и эфиры ХС. Эти соединения представляют собой эфиры длинноцепочечных жирных кислот и в качестве липидного компонента входят в состав высокомолекулярных белково-липидных комплексов – липопротеинов (Карпов и другие, 1998).

ХС - стерин, содержащий стероидное ядро из четырех колец и гидроксильную группу (Рисунок 2). Свободный ХС является компонентом всех клеточных мембран. Эфиры ХС преобладают в коре надпочечников, плазме крови и атероматозных бляшках. В норме практически весь ХС синтезируется в печени и дистальной части тонкого кишечника. ХС транспортируется с током крови к периферическим тканям в составе липопротеинов (Карпов и другие, 1998; Климов и другие, 1999).

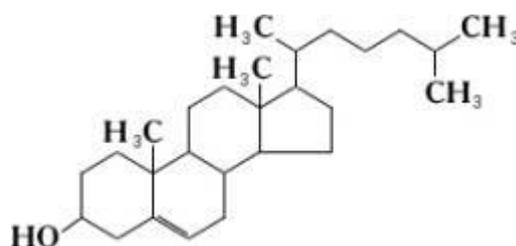


Рисунок 2. Формула холестерина

К основным классам липопротеинов относятся: ЛПВП, ЛПНП, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикроны (Рисунок 3). Липопротеины представляют собой сферические частицы, различающиеся по размеру и содержанию фосфолипидов, триглицеридов, свободного и эстерифицированного ХС, относительные количества которых варьируются в разных классах липопротеинов. Кроме того, липопротеины различаются и по содержанию структурных белков - аполипопротеинов, или апопротеинов (таблица 3). Липопротеины отдельных классов принимают различное участие в атерогенезе (Карпов и другие, 1998).

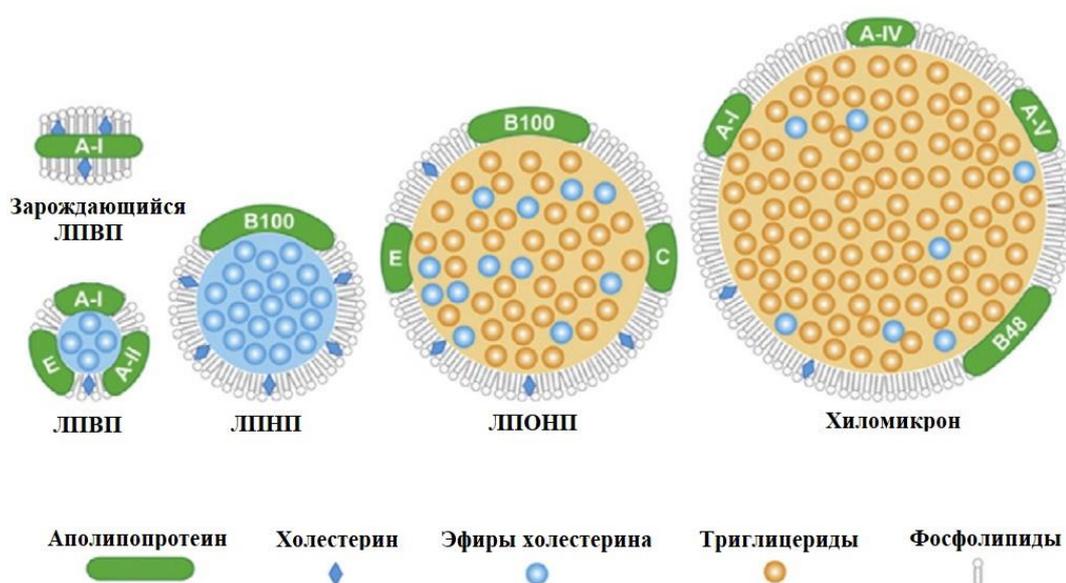


Рисунок 3. Строение различных классов липопротеинов. (Thaxton et al, 2016, адаптация)

Таблица 3. Основные характеристики липопротеинов. (Thaxton et al, 2016, адаптация).

Липопротеин	Размер (нм)	Основной аполипопротеин	Плотность (г/дл)	Основная роль
Хиломикрон	80-1200	В-48, А-I, А-II, С, Е	<0,95	Транспорт пищевых ТГ
ЛПОНП	35-80	В-100, С, Е	0,95-1,006	Транспорт эндогенных ТГ

ЛПНП	22-27	В-100	1,019-1,063	Транспорт ХС к периферическим тканям
ЛПВП	7-13	А-I, А-II, С, Е	1,063-1,25	Удаление ХС из периферических тканей

Таким образом липопротеины играют важную роль при ССЗ. Уровни ХС-ЛПНП в плазме коррелируют с риском развития ИБС (Naghavi et al, 2003). Было показано, что снижение уровня ХС-ЛПНП в плазме снижает риск ИБС, и это широко осуществляется с помощью класса препаратов, известных как статины (Shepherd et al, 2004). С другой стороны, уровни ХС-ЛПВП обратно пропорциональны риску ССЗ (Gordon et al, 1989). Значительные усилия были направлены на разработку препаратов, повышающих уровень ХС-ЛПВП, однако на сегодняшний день такие препараты не показали терапевтического эффекта (Schwartz et al, 2012; Chaudhary et al, 2019).

### 1.2.2 Роль макрофагов в атерогенезе

Отличительным признаком начальных стадий атеросклеротических поражений является неконтролируемое поглощение макрофагами богатых холестерином ЛПНП, что приводит к образованию пенистых клеток. ЛПНП подвержены различным модификациям, таким как окисление, ферментативное и неферментативное расщепление, агрегация и десиалирование. Модифицированные ЛПНП обладают рядом атерогенных свойств, наиболее важным из которых является их повышенный захват скавенджер-рецепторами макрофагов (Miller et al, 2009; Крюков и другие, 2010; Yu et al, 2013; Chistiakov et al, 2016; Рыжкова и другие, 2017; Demina et al, 2021; Mishchenko et al, 2021). Нагрузка макрофагов ХС снижает их миграционную способность, и пенистые клетки остаются в субэндотелиальном пространстве артерий, способствуя хроническому воспалению (Koelwyn et al, 2018).

Прогрессирование атеросклероза направляют два основных процесса – нарушение метаболизма липопротеинов, сопровождающееся накоплением внутриклеточных липидов, и развитие хронического воспаления, важную роль в котором, согласно последним данным, играет митохондриальная дисфункция (Shemiakova et al, 2021). Макрофаги захватывают модифицированные ЛПНП посредством рецептор-опосредованного фагоцитоза и пиноцитоза и секретируют широкий спектр факторов, регулирующих воспаление и фиброз (Yu et al, 2013; Shemiakova et al, 2020). Последующая хронизация воспаления при атеросклерозе может быть вызвана активацией врожденного иммунитета вследствие мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) и дефектной митофагии (Bezsonov et al, 2021). Предполагается, что аккумуляция мутаций мтДНК в макрофагах приводит к снижению продукции аденозинтрифосфата, синтеза ферментов-липаз, работающих в лизосомах, а макрофаги при этом оказываются неспособны метаболизировать модифицированные ЛПНП и, накапливая липиды, превращаются в пенные клетки (Смирнова и другие, 2014). Таким образом атеросклеротическое поражение возникает из-за локального воспаления в артериальной стенке, которое становится хроническим и сопровождается неконтролируемым накоплением липидов (Bezsonov et al, 2021).

### **1.2.3 Обратный транспорт холестерина**

В настоящее время под обратным транспортом холестерина (ОТХ) подразумевают процесс, посредством которого ЛПВП, действуя как специфический акцептор ХС, транспортирует избыточные запасы ХС из периферических тканей в плазму крови, а затем доставляет в печень, где он может непосредственно выводиться с желчью или метаболизироваться в желчные кислоты / соли перед выведением. Способность стимулировать ОТХ считается ключевой атеропротективной функцией ЛПВП. Помимо этого, ЛПВП оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, которое может улучшать ОТХ, замедлять прогрессирование бляшек и способствовать их регрессии (Климов и другие, 1999; Крюков и другие, 2010; Никифоров и другие, 2012; Ouimet et al, 2019; Shemiakova et al, 2021). Свыше 90% белка ЛПВП представлено белком ApoA-

I (Климов и другие, 1999; Крюков и другие, 2010; Никифоров и другие, 2012; Shemiakova et al, 2021). ЛПВП существуют в виде субпопуляций, классифицируемых на основе их физико-химических свойств: плотность (ЛПВП<sub>2</sub>, ЛПВП<sub>3</sub>), форма (дисковидная, сферическая), белок (АроА-I, А-II или оба), поверхностный заряд и размер. Под действием фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) пре-β-ЛПВП трансформируются в зрелые α-ЛПВП, имеющие сферическую форму (Ouimet et al, 2019).

Накопление клеточного ХС приводит к активации нескольких транскрипционных факторов, включая X-рецепторы печени α и β (LXRα, LXRβ), ретиноидный x-рецептор (RXR) и рецепторы семейства, активируемого пролифератором пероксисом PPAR (PPARγ, PPARα). Эти транскрипционные факторы регулируют экспрессию ABC-кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1. ABCA1 совместно с АроА-I участвует в биогенезе ЛПВП, в то время как ABCG1 способствует оттоку ХС из макрофагов на зрелые частицы ЛПВП (Крюков и другие, 2010; Remmeriea et al, 2018; Miroshnikova et al, 2021).

### 1.3. Роль жировой ткани в патогенезе ИБС

#### 1.3.1 Типы и строение жировой ткани

ЖТ состоит из зрелых адипоцитов, преадипоцитов, мезенхимальных клеток, а также различных типов клеток, которые составляют стромальную сосудистую фракцию, включая эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки (ГМК), фибробласты, и несколько типов иммунных клеток (Mancuso et al, 2019). К преобладающим типам ЖТ млекопитающих относят белую и бурую ЖТ (Рисунок 4).

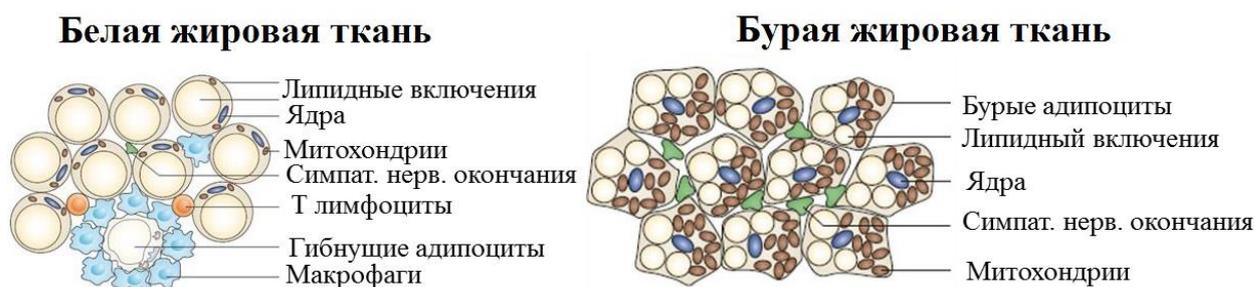


Рисунок 4. Строение жировой ткани (Сергиенко и другие, 2021, адаптация)

Белая и бурая ЖТ имеют разное строение и физиологические функции. Белая ЖТ состоит из крупных адипоцитов с одной липидной каплей и меньшим количеством митохондрий по сравнению с бурой ЖТ (Рисунок 5) (Reyes-Farias et al, 2021). Данная морфология позволяет белой ЖТ в условиях повышенного потребления энергии поддерживать энергетический гомеостаз, сохраняя дополнительную энергию в виде триацилглицеролов и расщеплять накопленную энергию на свободные жирные кислоты и глицерин для выработки энергии в форме аденозинтрифосфата (Mulya et al, 2016; Reyes-Farias et al, 2021). Бурая ЖТ в основном характеризуется многокамерными липидными каплями и большим количеством митохондрий (Рисунок 5) (Reyes-Farias et al, 2021). Бурая ЖТ преимущественно способствует расходу энергии, окисляя глюкозу и липиды для выработки тепла посредством несвязанного митохондриального дыхания, опосредованного UCP1, в процессе, называемом адаптивным термогенезом (Mulya et al, 2016).

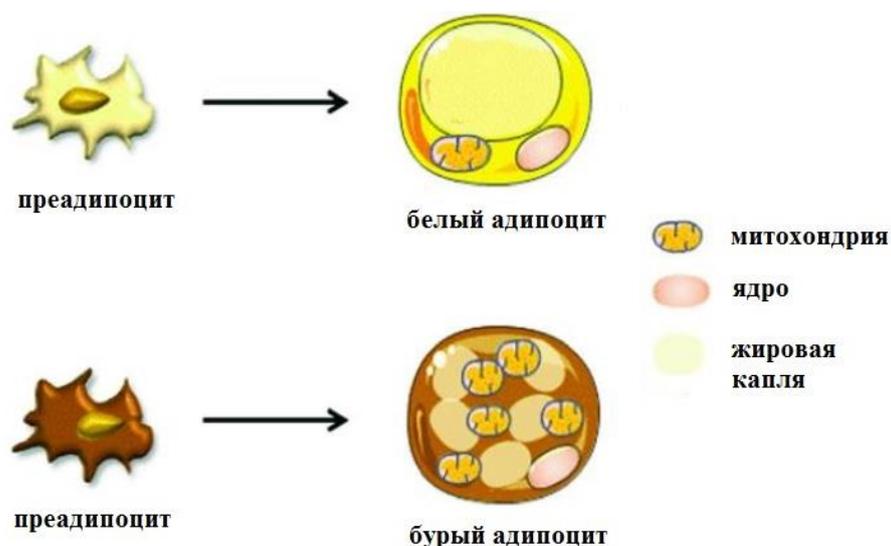


Рисунок 5. Строение адипоцитов (Chan et al, 2019, адаптация)

В состоянии ожирения дисфункция белых адипоцитов возникает, когда поток избыточных циркулирующих жирных кислот в ЖТ превышает способность адипоцитов накапливать энергию в виде ТГ. Дисфункциональные белые адипоциты выделяют больше жирных кислот из-за повышенного базального липолиза и резистентности к инсулину. Липолиз и последующее увеличение

циркулирующих свободных жирных кислот приводят к развитию гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности в периферических органах. Кроме того, свободные жирные кислоты активно участвуют в модуляции нескольких сигнальных путей, которые опосредуют воспаление в клетках, участвующих в развитии атеросклероза. Помимо высвобождения жирных кислот, дисфункция белых адипоцитов связана с активацией воспалительных и апоптотических сигнальных путей, стрессом эндоплазматического ретикулума, повышенным высвобождением провоспалительных адипокинов и хемокинов (Zhang et al, 2019).

Развитие сердечно-сосудистых патологий во многом определяется особенностями анатомического распределения ЖТ при ожирении (Mendis et al., 2011; Сергиенко и другие, 2020). ЖТ подразделяется на подкожную и висцеральную, окружающую внутренние органы (Ibrahim M., 2010). Было показано, что региональное распределение белой ЖТ является более сильным предиктором метаболических рисков для здоровья: накопление жира в ВЖТ повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и ССЗ (White et al, 2019). В то же время, существует корреляция объема ЭЖТ с объемом ВЖТ, а также корреляция объема ВЖТ с объемом ПЖТ, измеренных в абдоминальной области (Sato et al, 2018).

Существуют различия в адипоцитах ПЖТ и ВЖТ, их эндокринной функции, липолитической активности, реакции на инсулин и другие гормоны. Висцеральные адипоциты более метаболически активны и обладают большей липолитической активностью, чем адипоциты ПЖТ. ВЖТ содержит большее количество крупных адипоцитов в отличие от ПЖТ. Меньшие адипоциты, как правило, более чувствительны к инсулину; большие адипоциты становятся инсулинорезистентными. Количество висцерального жира является важным фактором, связанным с изменениями чувствительности к инсулину, поэтому инсулинорезистентность может быть одним из наиболее значимых факторов, связывающих висцеральное ожирение с сердечно-сосудистым риском. Пациенты с висцеральным ожирением абдоминальной локализации по сравнению с лицами с

периферическим ожирением имели более низкую утилизацию глюкозы, окисление глюкозы и большее окисление липидов (Ibrahim M., 2010).

Также ВЖТ характеризуется большей васкуляризацией, кровоснабжением и более сильной иннервацией, чем ПЖТ (Ibrahim M., 2010; Smith et al, 2015). Было показано, что увеличение висцерального/внутрибрюшного жира является маркером увеличения эктопического жира в других локализациях, таких как печень и сердце, что, в свою очередь, является причиной различных осложнений (Grané et al, 2013; Smith et al, 2015).

ЖТ является активным эндокринным органом, способным синтезировать ряд биологически активных молекул, известных как адипокины. Проведенные исследования показали различия между ПЖТ и ВЖТ в профиле секреции адипокинов (Wajchenberg et al, 2000; Dusserre et al, 2000; Motoshima et al, 2002; Ibrahim M., 2010).

### **1.3.2 Адипокины жировой ткани**

Адипокины участвуют в метаболизме липидов, чувствительности к инсулину, сосудистом гемостазе, регуляции артериального давления и ангиогенезе, а также в регуляции энергетического баланса и воспалительных процессах (Iacobellis et al, 2005; Драпкина и другие, 2013; Agra et al, 2014; Fasshauer et al, 2015; Chistiakov et al, 2017; Mancuso et al, 2019).

С некоторым упрощением все адипокины, или адипоцитокины, можно разделить на несколько групп по биологическим эффектам:

1. Влияние на гемодинамику (ангиотензин, NO, простагландины и др.)
2. Влияние на свертываемость крови (тканевой фактор свертываемости, ингибитор-1 активатора плазминогена и др.)
3. Влияющие на энергетический обмен (лептин, адипонектин, резистин, оментин-1 и др.)
4. Влияющие на воспалительные и иммунные процессы (TNF $\alpha$ , ИЛ-6, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и др.)

5. Влияющие на размеры жирового депо и распределения ЖТ по организму (фактор дифференцировки адипоцитов, адипсин, белок, стимулирующий ацилирование, липопротеиновая липаза и др.)

Многие адипокины могут быть отнесены к нескольким группам (Денисенко А.Д., 2010).

Хотя спектр адипоцитокинов человека полностью не охарактеризован, известно, что ЖТ является источником более 600 потенциально секреторных белков. В ЖТ адипокины модулируют адипогенез, миграцию иммунных клеток в ЖТ, а также метаболизм и функцию адипоцитов. На системном уровне адипокины регулируют или модулируют различные биологические процессы в органах-мишенях, включая мозг, печень, мышцы, сосудистую сеть, сердце и поджелудочную железу, иммунную систему и другие. Адипокины могут оказывать специфическое действие на различные биологические процессы, включая: иммунный ответ, воспаление, метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину, артериальное давление, сократимость миокарда, клеточная адгезия, рост и функции сосудов, адипогенез и морфогенез костей, метаболизм липидов, накопление липидов в печени, регулирование аппетита и насыщения и другие биологические процессы. Таким образом, изменения в секреции адипокинов может связывать ожирение с сопутствующими воспалительными заболеваниями, метаболическими нарушениями и ССЗ (Денисенко А.Д., 2010; Fasshauer et al, 2015).

Изучение влияния адипокинов на патогенез ожирения и связанных с ним ССЗ может служить предпосылкой для ранней диагностики, профилактики и лечения ССЗ. Известно, что изменение концентрации различных адипокинов влияет на характер возникновения и течение провоспалительных или противовоспалительных реакций. Продукция большинства медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), при ожирении повышается и способствует прогрессированию самого заболевания и связанных с ожирением метаболических расстройств (Вавилова и другие, 2017). Присутствие воспалительных медиаторов, например, TNF $\alpha$  в зоне эпикардиальных

коронарных артерий, может приводить к увеличению сосудистого воспаления, а также к нестабильности бляшек из-за апоптоза и неоваскуляризации. Эти медиаторы индуцируют приток воспалительных клеток в стенки артерий, коронарный вазоспазм или повреждения интимы (Драпкина и другие, 2013; Шварц В., 2013).

В то же время роль адипокинов при сахарном диабете 2 типа и при ССЗ полностью не ясна. С другой стороны, количество противовоспалительных адипокинов, таких как адипонектин и оментин-1, которые повышают чувствительность тканей к инсулину и оказывают атеропротективное действие известно значительно меньше. Очевидно, что необходимо проведение дополнительных экспериментальных и клинических исследований, которые позволят определить место существующих и вновь открытых биомаркеров в диагностическом алгоритме при ожирении и сопутствующих заболеваниях (Драпкина и другие, 2013; Liu et al, 2022). Несмотря на то, что информация о роли адипокинов в развитии атеросклероза противоречива и регулярно обновляется, согласно последним данным адипокины можно разделить несколько групп (таблица 4).

Таблица 4. Роль адипокинов в развитии атеросклероза (Liu et al, 2022, адаптация).

Протективные адипокины	Воспалительные и атерогенные адипокины	Адипокины с неопределенной ролью в развитии атеросклероза
Адипонектин	Лептин	Адипсин
Оментин	Химерин	IL-17
СТРР9	Резистин	BMPs
PGRN	FABP4	NAMPT
FGF21	IL-1 $\beta$	Vaspin
	IL-18	
	IL-6	
	IFN- $\gamma$	
	TNF- $\alpha$	
	PAI-1	
	RBP4	

	LCN2	
--	------	--

Большинство адипоцитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-6, проявляют провоспалительные свойства при заболеваниях, связанных с ожирением. Напротив, несколько адипокинов, включая адипонектин и оментин-1, оказывают защитное действие при различных метаболических и сердечно-сосудистых заболеваниях (Shibata et al, 2017).

Рядом исследователей были показаны антиатерогенные свойства адипонектина. У пациентов с ИБС концентрация адипонектина в плазме крови положительно ассоциирована с циркулирующим ХС-ЛПВП и отрицательно - с ТГ плазмы крови (Eynatten et al, 2006; Patel et al, 2008). В другом исследовании у пациентов без диабета с низким уровнем циркулирующего адипонектина наблюдали утолщение интимы, увеличение количества богатых липидами бляшек и повышение уровня липопротеинов в плазме крови (Marso et al, 2008).

Аналогичные результаты были воспроизведены у пациентов с ожирением, у которых уровни адипонектина обратно коррелировали с толщиной комплекса интима-медиа, ТГ в сыворотке, инсулином натощак и резистентностью к инсулину. Положительные ассоциации были обнаружены при оценке индекса эластичности крупных и мелких артерий и ХС-ЛПВП (Shargorodsky et al, 2009). Исследование пациентов с атеросклерозом показало аналогичные результаты. Также было показано, что секреция адипонектина в адипоцитах была более снижена у курящих пациентов (Fan et al, 2015). При оценке воспаления клиническое исследование у пациентов с ИБС показало снижение уровня адипонектина и повышение уровня ИЛ-6, TNF $\alpha$ , толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и инфильтрацию макрофагов в ЭЖТ (Zhou et al, 2011). Было показано, что адипонектин ингибирует образование пенистых клеток путем предотвращения накопления липидных капель и нагрузки макрофагов ХС. Исследование *in vivo* показало уменьшение площади атеросклеротического поражения у мышей с дефицитом аполипопротеина Е при лечении рекомбинантным аденовирусом, экспрессирующим адипонектин (Ouchi et al, 2001; Okamoto et al, 2002). Luo с соавторами показали, что экспрессия

адипонектина в макрофагах приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, таких как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и TNF- $\alpha$ , предотвращает образование пенистых клеток макрофагов и улучшает чувствительность к инсулину (Luo et al, 2010).

Оментин-1 является относительно новым адипокином, в основном экспрессирующимся в висцеральной жировой ткани. Du с соавторами наблюдали снижение уровня оментина в сыворотке и ЭЖТ у пациентов с ИБС (Du et al, 2016). Было показано, что оментин-1 предотвращает трансформацию и развитие пенистых клеток макрофагов *in vitro*, а также снижает экспрессию мРНК провоспалительных медиаторов, таких как TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 и MCP-1. Кроме того, во время дифференцировки макрофагов, воздействие оментина-1 способствует формированию противовоспалительного фенотипа M2, а также снижает количество липидных капель в макрофагах, полученных из моноцитов человека (Hiramatsu-Ito et al, 2016; Watanabe et al, 2016).

В настоящее время, адипокины оказывающие атеропротективное и противовоспалительное действие значительно менее изучены. Кроме того, проведенные исследования говорят о различиях в профиле секреции адипокинов в разных типах ЖТ (Ibrahim M., 2010). В связи с этим, остается актуальным изучение адипокинов, оказывающих благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, которые могут быть рассмотрены в качестве терапевтических мишеней при ССЗ.

### **1.3.3 Эпикардальная жировая ткань**

Исследования последних лет показывают, что важную роль в развитии атеросклероза коронарных артерий и ИБС может играть такой тип ВЖТ, как ЭЖТ (Iacobellis et al, 2005; Iwasaki et al, 2017; Nagy et al, 2017; Chistiakov et al, 2017; Ansaldo et al, 2019; White et al, 2019).

ЭЖТ представляет собой небольшое биологически активное жировое депо, толщиной от 1 до 23 мм, которое окружает сердце. Оно расположено между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда без фасции, разделяющей ткани (Рисунок 6) (Iacobellis et al, 2005; Gaborit et al, 2017).

Анатомическая и функциональная связь ЭЖТ с коронарными артериями и миокардом делает возможным тесное взаимодействие и интенсивный обмен веществ между этими структурами (Chistiakov et al, 2017). Предполагают, что вследствие общего кровоснабжения ЭЖТ и миокарда за счет ветвей коронарных артерий, ЭЖТ оказывает местное воздействие на коронарное русло через паракринные и вазокринные механизмы (Douglass et al, 2017). В исследовании Mazurek с соавторами было показано, что ЭЖТ, полученная от пациентов с ИБС, является источником воспалительных медиаторов. Было обнаружено, что хемокины и воспалительные цитокины на более высоком уровне экспрессируются в ЭЖТ по сравнению с ПЖТ. С другой стороны ЭЖТ может оказывать защитное действие благодаря буферному свойству жировой ткани абсорбировать токсичные жирные кислоты, а также продукции противовоспалительных адипокинов, в частности адипонектина и оментина-1 (Mazurek et al, 2003; Dutour et al, 2010). Кроме того высокая липолитическая активность ЭЖТ указывает на то, что эта ткань может служить источником энергии в периоды ишемии миокарда. Также существует предположение о том, что ЭЖТ защищает миокард от гипотермии (Драпкина и другие, 2013).

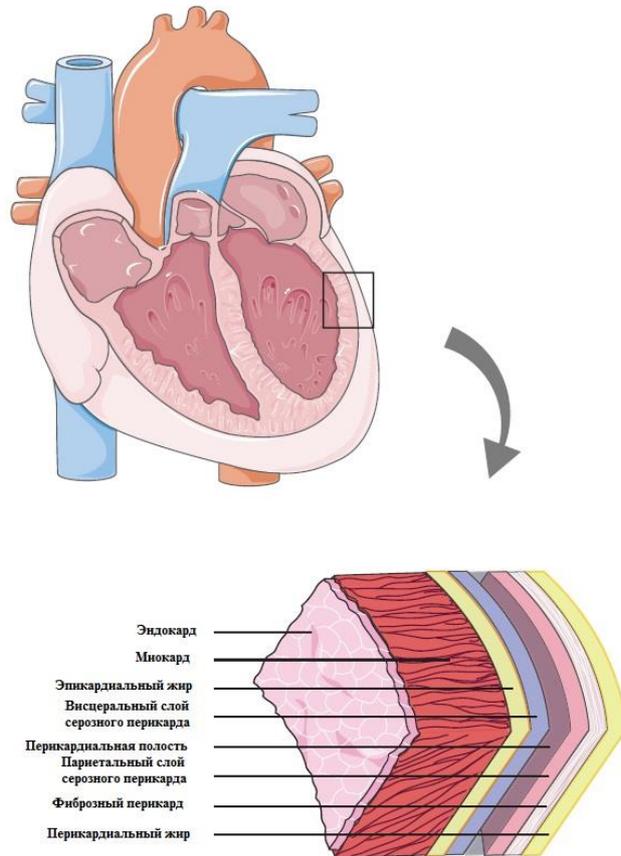


Рисунок 6. Строение стенки сердца (В. Gaborit et al., 2017)

При избытке, эпикардиальный жир откладывается по ходу коронарных артерий. Коронарные артерии становятся закованными в своеобразный жировой футляр (Iacobellis et al, 2005; Драпкина и другие, 2013). Доказано, что показатели толщины и объема ЭЖТ коррелируют со степенью тяжести атеросклеротического поражения сосудов (Shimabukuro et al, 2013; Fuller et al, 2017). Также было показано, что в коронарном артериальном бассейне атеросклеротические бляшки преимущественно локализуются именно в артериях, окруженных ЭЖТ (Payne et al, 2012). Избыточное разрастание ЭЖТ ассоциируется с наличием субклинического атеросклероза в то время, как симптомы ИБС могут отсутствовать. В то же время пятилетнее наблюдение продемонстрировало развитие клинических проявлений атеросклероза у пациентов с увеличенными размерами ЭЖТ (Abazid et al, 2017; Hwang et al, 2017). В исследовании Fuller В. С соавторами было показано, что внезапная смерть у пациентов с эпикардиальным ожирением часто является манифестацией скрытых ССЗ (Fasshauer et al, 2015; Fuller et al, 2017).

Функции, молекулярные мишени и потенциальная клиническая значимость многих адипокинов до сих пор не известны, в связи с чем функциональная характеристика недавно идентифицированных адипокинов, является важной задачей будущих исследований (Fasshauer et al, 2015). В связи с необходимостью разработки новых подходов к профилактике и лечению атеросклероза, в данном исследовании мы сосредоточили свое внимание на изучении адипокинов, обладающих антиатерогенными и противовоспалительными свойствами.

#### **1.4 Адипонектин**

Адипонектин, (также известный как Acrp30, AdipoQ, GBP-28 и apM (Achari et al, 2017)) сывороточный белок 30 кДа (мономер), член системы комплемента C1q, продуцируемый и секретируемый адипоцитами ЖТ, связан с висцеральным ожирением, резистентностью к инсулину и сердечно-сосудистым риском (Jacobellis et al, 2005). Адипонектин человека кодируется геном *ADIPOQ*, который занимает 17 т.п.н. на хромосомном локусе 3q27. Ген адипонектина человека составляет 15754 п.н. и включает в себя 4 экзона (National Center for Biotechnology Information, 2021). Первоначально этот локус 3q27 был идентифицирован как область, несущая ген восприимчивости к диабету 2 типа и метаболическому синдрому (Achari et al, 2017). Белок присутствует в плазме человека в диапазоне концентраций от 3 до 30 мкг/мл, однако, по мере увеличения массы тела, уровень адипонектина уменьшается (Arahamian et al, 2011).

Адипонектин секретируется, в основном, адипоцитами белой ЖТ, однако ген данного белка экспрессируется и в других клеточных типах, таких как остеобласты, клетки паренхимы, миоциты и эпителиальные клетки (Achari et al, 2017; Choi et al, 2020; Khorami-pour et al, 2021).

Полноразмерный адипонектин человека содержит 244 аминокислотных остатка, включая NH<sub>2</sub>-концевую гипервариабельную область (аминокислоты от 1 до 18), за которой следует коллагеновый домен, состоящий из 22 повторов Gly-X<sub>Y</sub>, и COOH-концевой C1q-подобный глобулярный домен (аминокислоты от 108–244). Мономер адипонектина имеет структуру, состоящую из шаровидной головки

и коллагенового хвоста, и этот мономер способен мультимеризоваться с образованием нескольких стабильных комплексов с низким, средним и высокомолекулярным весом: тример (67 кДа), гексамер (140 кДа) и мультимер (300 кДа), соответственно (Рисунок 7) (Waki et al, 2003; Arahamian et al, 2011; Ruan et al, 2016).

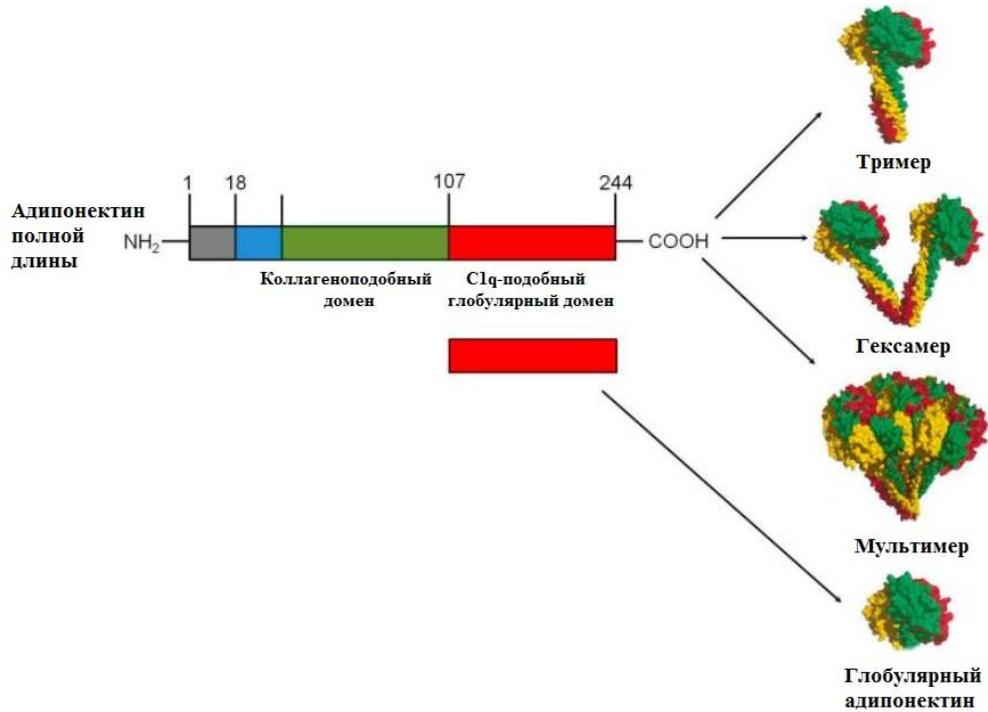


Рисунок 7. Домены и структура адипонектина. Каждая субъединица адипонектина в основном тримерном строительном блоке представлена различным цветом (Achari et al, 2017, адаптация)

Мономерная форма адипонектина не была обнаружена в кровотоке (Waki et al, 2003). Мультимеры адипонектина с высоким молекулярным весом (ВМАН), состоят из 12–18 мономеров, существующих в форме букета (Achari et al, 2017). Гомотример, также известный как низкомолекулярный адипонектин (НМАН), является основным строительным блоком олигомерного адипонектина. Тример образуется за счет взаимодействия между коллагеновыми доменами, с дополнительной стабилизацией интратримерной дисульфидной связью, опосредованной Cys<sup>39</sup> (или Cys<sup>22</sup>, если исключен N-концевой 17-аминокислотный секреторный пептид). Дальнейшее образование дисульфидной связи между двумя тримерами, опосредованное свободным Cys<sup>39</sup> в каждом,

приводит к образованию гексамерной формы адипонектина. Эта гексамерная форма служит строительным блоком для ВМАН. Посттрансляционные модификации, особенно гидроксилирование и последующее гликозилирование нескольких высококонсервативных остатков лизина внутри его коллагенового домена, имеют решающее значение для образования ВМАН, который является основной биологически активной изоформой и, как предполагается, способствует проявлению антиатерогенных свойств адипонектина (Arahamian et al, 2011). Фрагмент протеолитического расщепления адипонектина, известный как глобулярный адипонектин, также встречается в плазме человека (Waki et al, 2003; Ruan et al, 2016). Глобулярный адипонектин, представляет собой глобулярный домен C1q адипонектина, образованный из полноразмерного белка путем протеолиза, и также является биологически активным (Fruebis et al, 2001; Arahamian et al, 2011; Ruan et al, 2016).

#### **1.4.1 Сигнальные пути адипонектина**

В основном, передача сигналов адипонектина основана на взаимодействиях типа рецептор-лиганд, при которых адипонектин связывается со своими родственными рецепторами и инициирует активацию нескольких внутриклеточных сигнальных каскадов через пути AMPK, mTOR, NF-κB, STAT3 и JNK (Рисунок 8) (Choi et al, 2020).

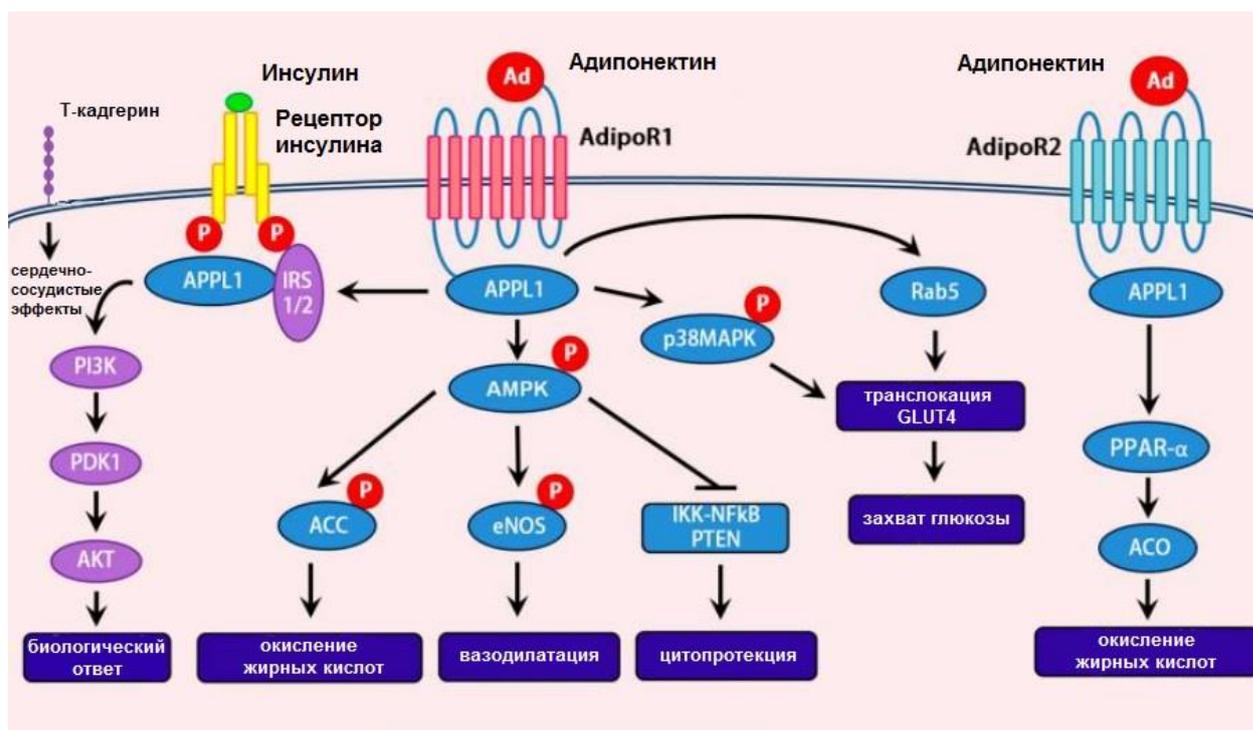


Рисунок 8. Сигнальные пути адипонектина (Achari et al, 2017, адаптация)

Адипонектин инициирует активацию передачи сигналов АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), опосредованную адаптерным белком APPL1, который связывается с внутриклеточным доменом рецепторов адипонектина AdipoR (Choi et al, 2020). Активация АМПК приводит к активации связанных нижестоящих мишеней, активируя PPAR $\alpha$  и фосфорилируя АМПК и р38-МАРК. Фосфо-АМПК ингибирует липогенез и способствует окислению жирных кислот и их транспорту в митохондрии за счет фосфорилирования АСС-1. Фосфорилированная eNOS стимулирует оксид азота (NO), что приводит к расширению сосудов. Кроме того, адипонектин проявляет цитопротекторный эффект, поскольку активация АМПК подавляет mTOR и IKK-NF-передачу сигналов кВ-PTEN. Метаболические эффекты инсулина в основном контролируются передачей сигналов PI3K-Akt. Когда PI3K-Akt активируется, синтез гликогена и поглощение глюкозы увеличивается, но липолиз подавляется. Чувствительность к инсулину увеличивается, когда IRS1 / 2 активируется адипонектином. АМПК является вышестоящим регулятором mTOR, который в основном участвует в пролиферации клеток и развитии рака (Yamauchi et al, 2013; Achari et al, 2017; Choi et al, 2020).

### 1.4.2 Рецепторы адипонектина

Рецепторы адипонектина, AdipoR1 и AdipoR2, были первоначально идентифицированы путем скрининга библиотеки кДНК скелетных мышц на наличие кДНК, чьи кодируемые белки связываются с глобулярным доменом адипонектина (Yamauchi et al, 2003). AdipoR1 и AdipoR2 участвуют в реализации функций адипонектина, запуская внутриклеточный каскад, приводящий к изменению экспрессии метаболических генов и чувствительности к инсулину в тканях-мишенях для инсулина, что играет важную роль в патофизиологии инсулинорезистентности и диабета (Yamauchi et al, 2003; Yamauchi et al, 2014). Было показано, что AdipoR1 и AdipoR2 опосредуют влияние адипонектина на снижение накопления липидов и ингибирование образования пенистых клеток (Tian et al, 2012). Каждый рецептор кодируется собственным геном. AdipoR1 расположен на хромосоме 1p36.13-q41, а AdipoR2 на хромосоме 12p13.31. (Khoramipour et al, 2021). Оба рецептора содержат семь трансмембранных доменов и принадлежат к семейству PAQR, которое имеет трансмембранную топологию, противоположную рецепторам, связанным с G-белком, и имеет N-конец в цитоплазме и C-конец, обращенный к внеклеточному пространству (Рисунок 9) (Yamauchi et al, 2014).

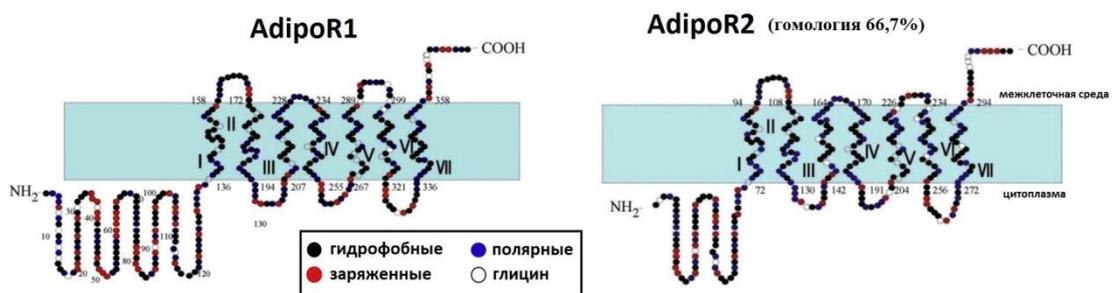


Рисунок 9. Молекулярная структура рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 (Yamauchi et al, 2014, адаптация)

AdipoR1 представляет собой высокоаффинный рецептор для глобулярного адипонектина, а также низкоаффинный рецептор для полноразмерного адипонектина в скелетных мышцах. Напротив, AdipoR2 является рецептором промежуточной аффинности как для глобулярных, так и для полноразмерных форм

адипонектина с высокой молекулярной массой в печени (Yamauchi et al, 2003; Okada-Iwabu et al, 2015; Khoramipour et al, 2021). Оба рецептора могут вызывать серию сигнальных событий в нисходящем направлении. Адипонектин действует на AdipoR1, индуцируя приток внеклеточного  $Ca^{2+}$ , необходимый для активации  $Ca^{2+}$  /кальмодулин-зависимой протеинкиназы киназы (CaMKK) $\beta$ , AMPK. За этим этапом следует активация SIRT1 и увеличение экспрессии и снижение ацетилирования коактиватора PPAR $\gamma$  (PGC)-1 $\alpha$ , а также увеличение количества митохондрий в миоцитах. Разрушение AdipoR1 в мышцах приводит к подавлению опосредованного адипонектином увеличения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и снижает активацию адипонектином CaMKK, AMPK и SIRT1 (Yamauchi et al, 2014). Снижение уровней адипонектина и AdipoR1 при ожирении может быть связано с митохондриальной дисфункцией и резистентностью к инсулину, наблюдаемыми при диабете (Iwabu et al, 2010; Yamauchi et al, 2014). Избыточная экспрессия AdipoR1 в печени активирует AMPK, подавляет глюконеогенез в печени и новолипогенез, а также способствует окислению жирных кислот. Адипонектин через AdipoR2 активирует и увеличивает экспрессию лигандов PPAR $\alpha$ , увеличивает окисление жирных кислот и потребление энергии (Yamauchi et al, 2014).

Помимо AdipoR1 и AdipoR2, путем экспрессионного клонирования был выделен третий рецептор адипонектина, который экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов и гладких мышцах. Данный рецептор оказался идентичен уникальной молекуле кадгерина, Т-кадгерину, экспрессия которого, как известно, коррелирует с прогрессированием атеросклероза (Hug et al, 2004; Fujishima et al, 2017).

Т-кадгерин был идентифицирован как рецептор для мультимерного и гексамерного адипонектина (Hug et al, 2004; Obata et al, 2018). Т-кадгерин представляет собой молекулу, заякоренную на гликозилфосфатидилинозитол, и поэтому не имеет внутриклеточного структурного домена. Однако, исследования показали, что Т-кадгерин участвует в клеточных сигнальных каскадах, включая каскады клеточного цикла (Takeuchi et al, 2000; Huang et al, 2003). В связи с этим

остается открытым вопрос, как T-кадгерин передает сигнал от наружной мембраны в цитоплазму и ядро. Существует предположение, что T-кадгерин действует как корецептор с еще не идентифицированными рецепторами, которые имеют внутрицитоплазматические домены (Hug et al, 2004; Takeuchi et al, 2007).

Открытие того, что T-кадгерин связывается с адипонектином, особенно с высокомолекулярными формами, сделало важным детальное определение молекулярных механизмов сигнального каскада адипонектин-T-кадгерин. T-кадгерин рассматривался рядом исследователей как связывающий белок для адипонектина и играющий ключевую роль в передаче сигналов адипонектина. (Hug et al, 2004; Takeuchi et al, 2007). Уровни циркулирующего адипонектина, особенно ВМАН, повышены у мышей с дефицитом T-кадгерина (Denzel et al, 2010).

T-кадгерин нельзя рассматривать только как молекулу, связывающую адипонектин, а не как рецептор, поскольку он не связывался с бактериально экспрессированным, глобулярным или тримерным адипонектином. Показано, что T-кадгерин, как и адипонектин защищает эндотелиальные клетки сосудов от апоптоза (Takeuchi et al, 2007). Это говорит о том, что T-кадгерин и адипонектин могут иметь перекрывающиеся биологические свойства в поврежденных эндотелиальных клетках (Takeuchi et al, 2007).

#### **1.4.3 Адипорон – агонист рецепторов адипонектина**

При скрининге соединений-кандидатов с использованием химической библиотеки в Центре открытых инноваций Токийского университета по открытию лекарственных средств было идентифицировано низкомолекулярное соединение, активирующее AdipoR – адипорон (Рисунок 10) (Okada-Iwabu et al, 2013). Адипорон связывается в низкой микромолярной концентрации как с AdipoR1, так и с AdipoR2. Как и адипонектин, адипорон, активирует АМПК, фермент, участвующий во многих метаболических процессах, включая высвобождение инсулина, ингибирование синтеза липидов и стимуляцию захвата глюкозы. Он также активирует коактиватор гамма рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, 1-альфа (PGC1 $\alpha$ ), который усиливает пролиферацию митохондрий и

энергетический метаболизм. Подобно адипонектину, адипорон улучшал метаболизм глюкозы, метаболизм липидов и чувствительность к инсулину как в культивируемых клетках, так и в мышцах с помощью механизмов, зависящих от рецептора адипонектина (Okada-Iwabu et al, 2013; Zhang et al, 2015). Было показано, что введение адипорона приводит к нормализации сокращенной из-за ожирения продолжительности жизни, несмотря на диету с высоким содержанием жиров в моделях мышей (Okada-Iwabu et al, 2013).

В исследовании Salvator H. с соавторами было показано, что адипорон, как и рекомбинантный адипонектин, снижает индуцированную полиинозиновой-полицитидиловой кислотой и липополисахаридом продукцию цитокинов, в частности, таких как TNF $\alpha$  и IL-6 в макрофагах легких человека (Salvator et al, 2021).

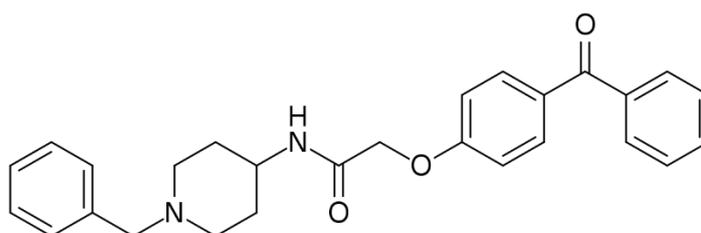


Рисунок 10. Формула адипорона

#### 1.4.4 AdipoR-независимые действия адипонектина

Несмотря на убедительные экспериментальные данные об эффектах, опосредованных рецепторами, в различных тканях-мишенях адипонектина, появляющиеся исследования показывают, что адипонектин оказывает некоторое рецептор-независимое действие. Некоторые адипонектин-чувствительные преавтономные нейроны в гипоталамусе не экспрессируют AdipoR1 или AdipoR2 (Hoyda et al, 2009). Адипонектин может косвенно воздействовать на эти нейроны AdipoR<sup>-</sup> через эндоканнабиноиды или нейромодулирующие пептиды, высвобождаемые нейронами AdipoR<sup>+</sup> в ответ на адипонектин. Другая возможность заключается в том, что адипонектин напрямую взаимодействует с еще не идентифицированным AdipoR в этих нейронах. В поддержку этого Takemura с

соавторами продемонстрировали, что адипонектин способствует захвату макрофагами клеток с ранним апоптозом и модулирует воспалительные реакции через рецептор-зависимый путь, в котором участвует кальретикулин. При этом этот процесс не зависит от известных рецепторов адипонектина, участвующих в классической регуляции обмена веществ (Takemura et al, 2007).

Рецептор-зависимая внутриклеточная передача сигналов обычно требует очень низких концентраций циркулирующего лиганда, тогда как рецепторнезависимые эффекты, вероятно, опосредуются гораздо более высокими концентрациями лиганда. Физиологические концентрации адипонектина в плазме примерно в 1000 раз выше, чем у инсулина (Turer et al, 2012), и необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, действует ли адипонектин посредством как рецептор-зависимых, так и рецептор-независимых механизмов.

#### **1.4.5 Роль адипонектина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний**

Адипонектин опосредует различные тканеспецифические сигнальные пути (Рисунок 11) (Choi et al, 2020; Roy et al, 2021).

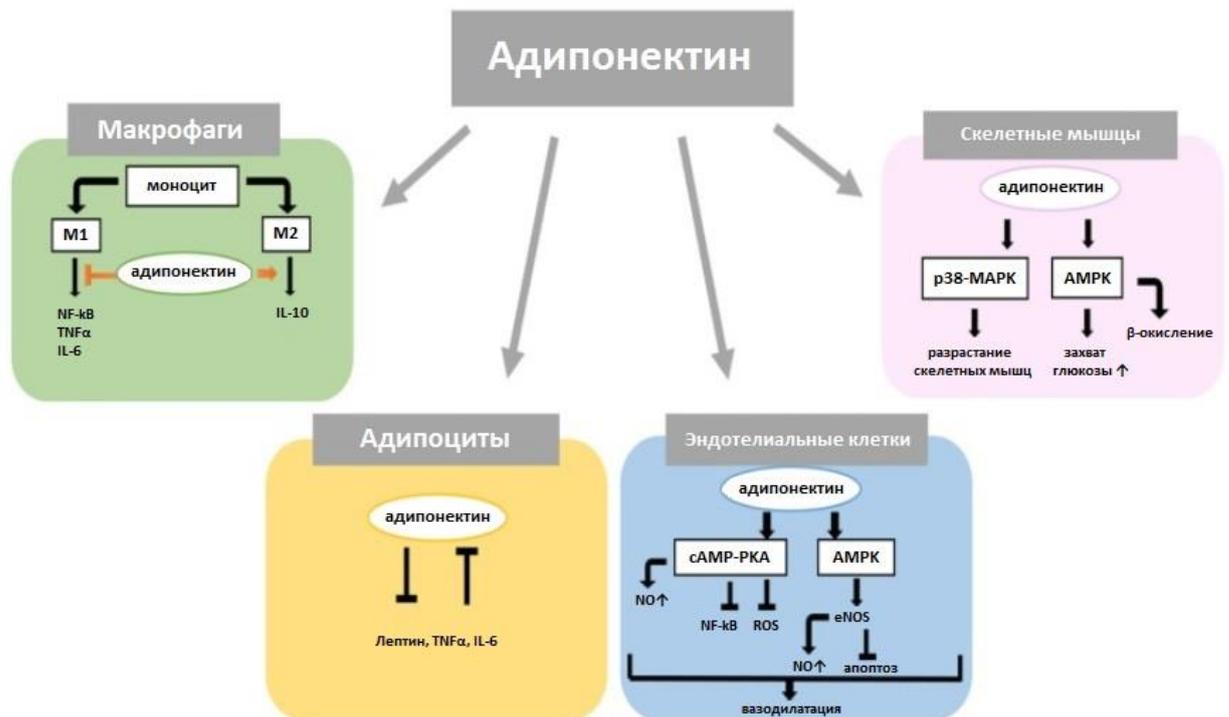


Рисунок 11. Физиологическая роль адипонектина в различных тканях (Choi et al, 2020, адаптация)

Известно, что ожирение, как правило, характеризуется слабым хроническим воспалением. У пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и ССЗ прогрессирование ожирения приводит к снижению продукции адипонектина, тем самым, сохраняя воспалительное состояние (Aprahamian et al, 2011; Ghoshal et al, 2015). Интересно, что при заболеваниях, не связанных с ожирением, был продемонстрирован повышенный уровень адипонектина при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, таких как диабет 1 типа, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и хроническая систолическая сердечная недостаточность. Последнее противоречит снижению уровня адипонектина при сердечной недостаточности, связанной с ожирением (Aprahamian et al, 2011).

Адипонектин обладает антиатеросклеротическими, а также противовоспалительными свойствами, которые могут играть важную роль в предотвращении прогрессирования заболевания коронарных артерий. Результаты

клинических исследований показывают, что низкие уровни адипонектина, связаны с заболеванием коронарных артерий (Aprahamian et al, 2011).

Прогрессирование атеросклероза связано с эндотелиальной дисфункцией, транспортом ХС, воспалением, иммунным ответом и пролиферацией ГМК, что в свою очередь тесно связано с адипокинами (Yoon et al, 2013; Liberale et al, 2017). Адипонектина был обнаружен во всех зонах стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек аорты человека: в эндотелии, в фиброзной покрышке и в атероматозном ядре (Танянский Д.А., 2020). Адипонектин может подавлять образование активных форм кислорода, экспрессию молекул адгезии и ингибировать апоптоз ГМК. Кроме того, данные, полученные в последние годы, показали, что адипонектин является негативным регулятором врожденного иммунного ответа и может подавлять высвобождение провоспалительных факторов, экспрессию TLR4, способствовать оттоку ХС из макрофагов и поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2. Как агонист АМФ (АМФ-активированная протеинкиназа), адипонектин обладает антиатерогенными свойствами (Сергиенко и другие, 2020).

Было показано, что взаимодействие адипонектина с Т-кадгеринном защищает эндотелиальные клетки сосудов от апоптоза, вызванного окислительным стрессом, и способствует ремоделированию сосудов (Takeuchi et al, 2007). Окислительный стресс является важной детерминантой атеросклероза. Адипонектин подавляет избыточную выработку активных форм кислорода в условиях высокого уровня глюкозы для защиты эндотелиальных клеток сосудов при диабете. Таким образом, недостаточное рекрутирование адипонектина может быть непосредственно связано с повреждением в результате окислительного стресса (Remmeriea et al, 2008; Никифоров и другие, 2012).

За последние годы был проведен большой объем работ по изучению роли адипонектина в регуляции метаболизма и воспалительных / противовоспалительных процессов. Адипонектин усиливает секрецию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (IL-10) культивированными макрофагами, происходящими из моноцитов человека, и клетками стромальной

сосудистой фракции, полученными из ЖТ человека (Kumada et al, 2004). Интересно, что адипонектин способствует поляризация макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа M2 (Ohashi et al, 2010; Lovren et al, 2015). В макрофагах M1 адипонектин индуцировал экспрессию провоспалительных цитокинов, включая TNF-а, IL-6 и интерлейкин 12 (IL-12), а также AdipoRs. В макрофагах M2 адипонектин запускал экспрессию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (IL-10), не влияя на уровни AdipoR (van Stijn et al, 2015).

Адипонектин подавляет экспрессию скавенджер рецепторов класса А (SR-A) и, следовательно, снижает образование пенистых клеток и секрецию провоспалительных цитокинов. Примечательно, что образование пенистых клеток дополнительно снижается за счет индуцированного адипонектином подавления ацил-кофермента А: холестерина ацилтрансферазы-1 (ACAT-1) в макрофагах: фермента, который катализирует образование сложных эфиров ХС. Соответственно, адипонектин ограничивает формирование атеросклеротической бляшки (Lovren et al, 2015).

Что касается метаболизма липидов, адипонектин может повышать уровень ХС-ЛПВП. Кроме того, адипонектин снижает уровень триглицеридов в сыворотке крови за счет усиления катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов (Christou et al, 2013).

Концентрация адипонектина в плазме крови положительно коррелировала с концентрациями ХС-ЛПВП и отрицательно с концентрациями ХС-ЛПНП и ТГ (Matsuzawa Y., 2005; Maghsoudi et al, 2016).

Дисфункция ЛПВП может способствовать риску ССЗ (Katsiki et al, 2014). Предполагают, что адипонектин участвует в увеличении размера частиц ЛПВП, способствуя распределению частиц ЛПВП от более мелких к более крупным частицам, что может привести к увеличению синтеза ЛПВП (Goldberg et al, 2015; Katsiki et al, 2017). Кроме того, как было показано на клетках линии HepG2, адипонектин способствует ускорению ОТХ, увеличивая сборку ЛПВП с помощью ABCA1-зависимого пути и синтеза ApoA-I в печени (Matsuura et al, 2007; Nafianeet et al, 2019).

## **1.5 Оментин-1**

Оментин-1, также известный как интелектин-1, рецептор лактоферрина или эндотелиальный лектин, представляет собой секретируемый белок, впервые описанный в клетках кишечника мышей и людей в 1998 и 2001 годах соответственно, а также в эндотелиальных клетках человека в 2001 году. Впоследствии был идентифицирован в библиотеке кДНК оментальной ткани человека в 2005 году (Watanabe et al, 2017; Feijóo-Bandín et al, 2020). Существуют две изоформы оментина, обладающие высокой генетической гомологией, а именно оментин-1 и оментин-2. Однако оментин-1 является основной циркулирующей формой, наблюдаемой в плазме крови человека (Lin et al, 2021).

Оментин-1 представляет собой адипокин весом 35кДа, содержащий домен, связанный с фибриногеном. Оментин-1 состоит из 313 аминокислот, включая сигнальный пептид из 18 аминокислот, который является высокогидрофобной областью в аминоконцевой области (Watanabe et al, 2017). Оментин-1 человека более чем на 84,9% идентичен оментину-1 мыши. Рецепторы оментина-1 до сих пор не известны (Watanabe et al, 2016).

Ген оментина человека расположен на хромосоме 1q21.3 и состоит из восьми экзонов и семи интронов (Watanabe et al, 2017; Kim et al, 2020; Lin et al, 2021).

### **1.5.1 Функции и сигнальные пути оментина-1**

Оментин-1 оказывает ряд действий через различные клеточные сигнальные пути во время физиологических и патологических процессов (Рисунок 12). Yamawaki с соавторами показали, что оментин-1 ингибирует TNF $\alpha$ -индуцированную экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) посредством активации AMPK, которая дополнительно активирует эндотелиальную синтазу оксида азота и блокирует сигнальный каскад, опосредованный Jun N-концевой киназой (JNK), тем самым играя противовоспалительную роль в эндотелиальных клетках (Yamawaki et al, 2011). Оментин-1 способствует реваскуляризации и вазодилатации посредством улучшения фосфорилирования eNOS через PI3K-Akt-зависимые пути (Рисунок 12) (Kimura et al, 2010) и снижает, вызванное норадреналином, ангиотензином и диморфоламином, повышение артериального давления (Kazama

et al, 2013). Во-вторых, оментин-индуцированное фосфорилирование AMPK также может снижать сигнальный каскад RAS/ERK, что сопровождается снижением сердечной гипертрофии и пролиферации ГМК. В-третьих, исследования показали, что оментин может напрямую стимулировать путь AMPK/AKT, подавляя апоптоз миоцитов при острой ИБС и снижая экспрессию провоспалительных медиаторов, включая TNF- $\alpha$ , IL-6 и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) в макрофагах (Zhou et al, 2018).

Оментин-1 оказывает влияние на резистентность к инсулину, воспаление и атеросклероз за счет AMPK / Akt / NF- $\kappa$ B / митоген-активируемых протеинкиназных путей (Watanabe et al, 2016; Watanabe et al, 2017). In vitro добавление рекомбинантного оментина-1 увеличивало фосфорилирование Akt и улучшало поглощение глюкозы как подкожными, так и сальниковыми адипоцитами человека (Watanabe et al, 2016; Kim et al, 2020).

Оментин-1 защищает от кальцификации артерий путем ингибирования дифференцировки остеобластов кальцифицирующих ГМК сосудов через сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/AKT) (Duan et al, 2011). Это может быть связано с повышенной продукцией остеопротегерина и снижением активации рецепторов лиганда NF- $\kappa$ B (RANKL) как в кальцифицирующих ГМК сосудов, так и в остеобластах (Xie et al, 2011). Кроме того, оментин-1 способствует пролиферации остеобластов человека (hOB) через сигнальный путь PI3K/AKT (Wu et al, 2013). Оментин-1 подавлял адгезию моноцитов к TNF $\alpha$ -активированным эндотелиальным клеткам путем ингибирования экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 посредством передачи сигналов PI3K-AKT и путем блокирования пути ERK/NF- $\kappa$ B (Zhong et al, 2012).

Кроме того, оментин ингибировал экспрессию VCAM-1 в ГМК сосудов посредством фосфорилирования p38 и JNK, по крайней мере частично, путем предотвращения образования супероксида, происходящего от НАДФН-оксидазы (NOX); он также сдерживал TNF $\alpha$ -индуцированную адгезию моноцитов U937 к изолированным крысиным ГМК сосудов (Kazama et al, 2012). Оментин также

ингибировал пути NOX/O<sub>2</sub>-/p38/белка теплового шока 27 (HSP27), чтобы предотвратить миграцию ГМК, индуцированную фактором роста тромбоцитов (PDGF-BB), что может быть связано с его защитной ролью при неоинтимальной гиперплазии (Kazama et al, 2013; Zhou et al, 2018).

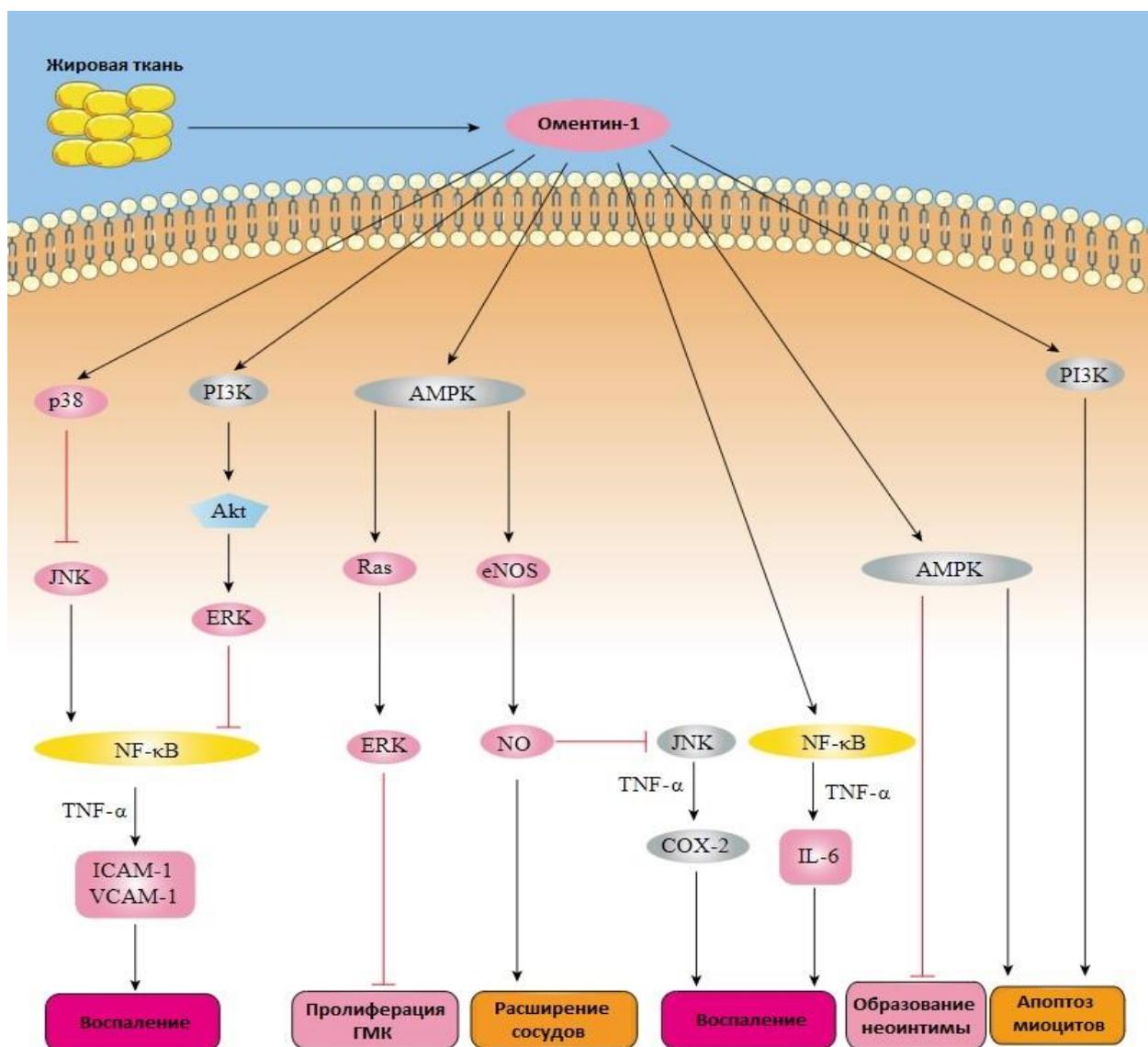


Рисунок 12. Сигнальные пути оментина-1 (Omentin Signaling Pathway [Электронный ресурс] URL: <https://www.creative-diagnostics.com/omentin-signaling-pathway.htm>)

### 1.5.2 Роль оментина-1 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Оментин-1 экспрессируется в стромальных сосудистых клетках ЖТ, ГМК коронарных артерий, а также в бронхиальных, мезотелиальных и сосудистых

клетках, клетках Панета в тонкой кишке, толстой кишке, яичниках и в плаценте (Watanabe et al, 2016; Watanabe et al, 2017; Mancuso et al, 2019).

В нескольких исследованиях была изучена взаимосвязь уровня экспрессии гена *ITLN1* в ЭЖТ с развитием ИБС. В исследовании Harada K. показано, что экспрессия гена *ITLN1* в ЭЖТ была повышена у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, в то же время Du Y. С соавторами продемонстрировали, что уровень мРНК *ITLN1* был снижен у пациентов с ИБС (Harada et al, 2016, Du et al, 2016). Ранние исследования экспрессии гена *ITLN1* показали, что данный адипокин обладает низкими уровнями экспрессии в кишечнике, легких и сердце, едва обнаруживается в мышцах и почках и не обнаруживается в других органах, таких как печень, желудок и мозг (Yang et al, 2006).

Известно, что оментин-1 обладает противовоспалительным, антиокислительным и противоатерогенным эффектами (Du et al, 2016; Lau et al, 2017). Инсулин и глюкоза связаны со значительным дозозависимым снижением экспрессии мРНК *ITLN1* и белка оментина-1. Добавление рекомбинантного оментина *in vitro* усиливало стимулированное инсулином поглощение глюкозы как в подкожных, так и в сальниковых адипоцитах человека (Watanabe et al, 2016).

Концентрация оментина-1 в плазме снижается у пациентов с ожирением и диабетом (Batista et al, 2007; Pan et al, 2010). Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, оментин-1 плазмы крови снижается у пациентов с метаболическим синдромом и каротидным атеросклерозом (Shibata et al, 2011) наряду с пациентами с ИБС (Shibata et al, 2011; Zhong et al, 2011).

Было показано, что оментин-1 уменьшает индуцированную  $\text{TNF}\alpha$  передачу воспалительного сигнала в культивируемых клетках эндотелия сосудов человека (Yamawaki et al, 2011). У крыс оментин-1 способствует вазодилатации в кровеносных сосудах (Yamawaki et al, 2011) и защищает от церебральной ишемии, способствуя ангиогенезу и ингибируя апоптоз посредством стимуляции АКТ и эндотелиальной синтазы оксида азота (Gu et al, 2017). Недавнее исследование также показало, что системное введение человеческого оментина-1 у мышей приводит к уменьшению размера инфаркта и апоптоза миоцитов после

повреждения ишемии / реперфузии путем фосфорилирования AMPK и AKT (Kataoka et al, 2014).

Оментин-1 способствует реваскуляризации и вазодилатации посредством улучшения фосфорилирования eNOS через PI3K-Akt-зависимые пути (Рисунок 12) (Kimura et al, 2010). Было показано, что оментин-1 препятствует сокращению, вызванному норадреналином в изолированных аортах крыс, что приводит к NO-опосредованной эндотелий-зависимой эластичности сосудов и способствует ослаблению артериального сопротивления и снижению риска развития гипертонии и атеросклероза. Системное введение оментина-1 способствовало восстановлению кровотока и плотности капилляров при ишемии *in vivo*. *In vitro* оментин-1 эффективно способствовал дифференцировке в сосудоподобные структуры и ослаблял апоптоз эндотелиальных клеток (Lin et al, 2021).

Было обнаружено, что оментин-1 подавляет пролиферацию ГМК через сигнальный путь AMPK-ERK, подавляет миграцию ГМК через пути NOX/ROS/p38/белка теплового шока (HSP) 27, блокируя образование неоинтимы и ограничивая дифференцировку остеобластов. Примечательно, что пролиферация ГМК, миграция и отложение кальциатов в артериях, как правило, вызывают повышение жесткости артерий, а затем снижение эластичности сосудов, что усугубляет процесс атеросклероза. Было показано, что у пациентов с острым ишемическим инсультом наблюдаются более высокие значения жесткости артерий по сравнению с контрольной группой (Tuttolomondo et al, 2010). Жесткость артерий рассматривается как один из основных факторов риска развития ишемического инсульта, следовательно, можно предположить, что оментин-1 оказывает защитное действие при ишемическом инсульте, уменьшая жесткость артерий и кальцификацию (Laurent et al, 2003; Tuttolomondo et al, 2010). В культуре кардиомиоцитов было показано, что оментин-1 уменьшает размер инфаркта миокарда и апоптоз кардиомиоцитов за счет усиления фосфорилирования AMPK и Akt и защищает миокард от ишемического повреждения.

Оментин подавляет несколько сигнальных путей, опосредованных  $TNF\alpha$ , подавляет экспрессию молекул сосудистой адгезии, снижает выработку активных форм кислорода и уменьшает инфильтрацию воспалительных клеток в сосудистую стенку, тем самым оказывая противовоспалительное и антиатеросклеротическое действие (Laurent et al, 2003; Tuttolomondo et al, 2010).

### **1.5.3 Оментин-1 и атеросклероз**

Было обнаружено, что оментин-1 ингибирует экспрессию рецептора макрофагов MARCO, который является маркером M1-поляризованных (провоспалительных) макрофагов. Однако, в то же время усиливает экспрессию рецептора маннозы С-типа 1 (MRC1), который является маркером M2-поляризованных (противовоспалительных) макрофагов, что указывает на то что оментин-1 может препятствовать атерогенезу, влияя на поведение макрофагов. Следует отметить, что оментин-1 не инициирует дифференцировку макрофагов в фенотип M2 напрямую, а действует посредством снижения экспрессии NF- $\kappa$ B, а также усиления экспрессии рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (PPAR $\gamma$ ) (Watanabe et al, 2016; Lin et al, 2021).

Более того, оментин-1 способен уменьшать накопление эфиров ХС и ингибировать образование и развитие пенистых клеток (Lin et al, 2021). Как было подтверждено Watanabe К. с соавторами, этот процесс может быть достигнут путем подавления экспрессии CD36, SR-A и ACAT-1 и усиления экспрессии NCEH и LOX-1 в макрофагах человека. Примечательно, что LOX-1 может активироваться для компенсаторного захвата окисленных ЛПНП для избегания внутриклеточного удаления свободного холестерина из-за противодействующего эффекта, оказываемого снижением CD36 и SR-A в макрофагах. Однако оментин-1 не продемонстрировал значительного влияния на ABCA1, контролирующей выведение свободного ХС (Watanabe et al, 2016).

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Характеристика обследованных групп

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

В первую выборку вошли 50 женщин (13 женщин с менопаузой и 37 женщин репродуктивного возраста, средний возраст  $46,79 \pm 10,98$  лет) для оценки относительного уровня мРНК генов *ITLN1* и *ADIPOQ* в парных образцах ИЖТ и ПЖТ. В соответствии с критериями ВОЗ все обследованные были разделены на две группы по значениям ИМТ: лица с избыточной массой тела и ожирением ( $n=34$ , ИМТ  $32,33 \pm 7,07$ ) и индивидуумы с нормальной массой тела ( $n=16$ , ИМТ  $21,42 \pm 2,45$ ). Образцы ИЖТ и ПЖТ были получены при проведении плановых операций на брюшной полости. Также были измерены биохимические показатели в сыворотке крови.

Во вторую выборку вошли 74 пациента с ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования (55 мужчин, 19 женщин, средний возраст  $61,8 \pm 8,5$  лет) и 16 пациентов, оперированных по поводу клапанных пороков сердца без клинических признаков ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст  $67,6 \pm 15,3$  года). Всем обследованным с целью подтверждения и оценки степени тяжести атеросклероза коронарных артерий или для доказательства отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий была выполнена коронароангиография. Толщину ЭЖТ измеряли методом эхокардиографии (ЭХО). Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension. Основные эхокардиографические показатели оценивали фазированным матричным секторным датчиком M4S. Измерения ЭЖТ проводили в трех точках и оценивали толщину в миллиметрах: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в венечной борозде с дальнейшей оценкой среднего значения. Все пациенты с ИБС регулярно получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами и

ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями (Бокерия и другие, 2013).

Были получены образцы ЭЖТ и ПЖТ, а также сыворотки периферической крови.

Общий дизайн исследования «случай-контроль» представлен на рисунке 13.

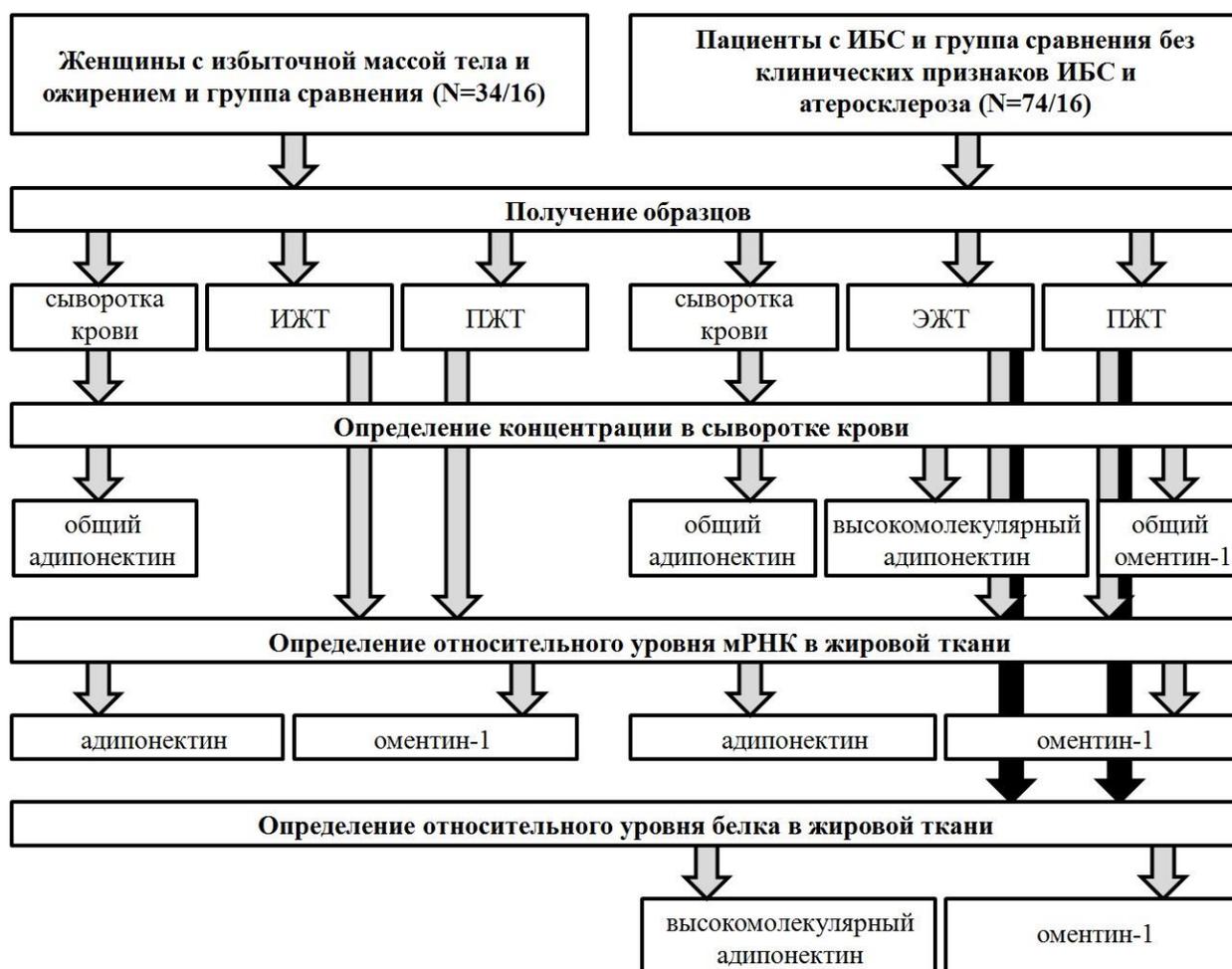


Рисунок 13. Дизайн исследования

Забор крови для исследований производили из локтевой вены после 14-часового голодания, после 15 минутного отдыха с соблюдением правил взятия крови на исследуемые параметры до проведения любых других процедур. Концентрацию общего ХС, ТГ, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП определяли ферментативным методом.

Полученные образцы тканей замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента исследования. Образцы крови центрифугировали при 3000 об / мин в течение 20 минут для получения сыворотки крови. Далее в

отдельные стерильные микропробирки отбирались образцы сыворотки и помещались в морозильную камеру на хранение при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения эксперимента.

## 2.2 Измерение концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови

Концентрацию адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием наборов ELISA (BioVendor, Чехия для общего адипонектина, Alpco, США для ВМАН и RayBiotech, США для оментина-1) согласно инструкциям производителя. Оптическая плотность оценивалась на планшетном спектрофотометре BioRad (США). Построение стандартной кривой проводили со стандартами из наборов.

## 2.3 Оценка уровня мРНК генов *ADIPOQ* и *ITLN1* в жировой ткани

Набор RNeasyMiniKit (Qiagen, США) для выделения РНК был использован для выделения тотальной РНК из биоптатов ЭЖТ, ПЖТ и ИЖТ. кДНК была получена методом обратной транскрипции с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США). Определение уровня мРНК генов *ADIPOQ* и *ITLN1* проводили на приборе CFX96 (Biorad, США) методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan (ДНК-синтез, Москва). Последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 5.

Таблица 5. Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов

Ген	Прямой (F) и обратный (R) праймеры и TaqMan® зонды
<i>ADIPOQ</i> (целевой ген)	F: 5'- CCTGGTGAGAAGGGTGAGA3' R: 5'- GGTTTCACCGATGTCTCCCT 3' 5' - (FAM) AGGAGATCCAGGTCTTATTGGT (BHQ1) - 3'
<i>ITLN1</i> (целевой ген)	F: 5'- AACGCCTTGTGTGCTGGAAT-3' R: 5'-GTATCCTCCTCCACCAATGCA-3' 5'-(FAM) TCACCGGATGTAACACTGAG (BHQ1) - 3'
<i>RPLPO</i> (референсный ген)	F: 5'- GATCAGGGACATGTTGCTGG 3' R: 5'- GACTTCACATGGGGCAATGG 3' 5' - (ROX) CAATAAGGTGGCAGCTGCTGC (BHQ2) -3'

<p><i>ACTB</i> (референсный ген)</p>	<p>F: 5' - CGTGCTGCTGACCGAGG 3' R: 5' - ACAGCCTGGATAGCAACGTAC 3' 5' - (HEX) CCAACCGCGAGAGGATGACCCAGAT (BHQ1) - 3'</p>
--	---

Измерения для каждой пробы проводили в трех повторностях. В качестве референсных генов были использованы конститутивно экспрессирующиеся в клетках гены «домашнего хозяйства»: *ACTB* и *RPLP0*. Относительное значение экспрессии исследуемого гена вычислялось по формуле:

$$Q = \frac{E^{Ct_{min} - Ct_{exp}}}{NF} \quad (1)$$

$$NF = \text{Ср. Геом.} (NF_{ACTB}, NF_{RPLP0}) = \text{Сред. Геом.} (E^{(Ct_{min} - Ct_{exp})ACTB}, E^{(Ct_{min} - Ct_{exp})RPLP0}) \quad (2)$$

где  $NF$  – фактор нормировки,  $E$  – эффективность реакции,  $Ct_{min}$  – минимальное значение порогового цикла,  $Ct_{exp}$  – значение порогового цикла для исследуемого образца. (Мирошникова и другие, 2016).

#### 2.4 Оценка содержания белков ВМАН и оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ

Уровень ВМАН и оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ определяли методом вестерн-блот. Образцы жировой ткани были лизированы в растворе (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris, pH 8.0, 1% Triton X-100, 0,1% SDS, 0,5% дезоксихолат натрия), включающем ингибиторы протеаз (Roche, Швейцария). Количество общего белка определяли по методу Бредфорд на планшетном спектрофотометре BioRadxMark (США). Для сохранения высокомолекулярных форм адипонектина электрофорез выполнялся без добавления бета-меркаптоэтанола в 4Хбуфер Лаемли (Biorad, США) и без кипячения образцов, чтобы избежать денатурации и распада комплексов с использованием камеры для вертикального электрофореза VE-2 (Helicon, Россия). Были использованы следующие антитела: первичные поликлональные антитела кролика для детекции адипонектина (1:100; Almbion, Россия), β-актина (1:1000; NB600-503, NovusBiologicals, США), и оментина-1 (1:2000; AB10627, Thermo Fisher Scientific, США), а также вторичные антикроличьи антитела,

конъюгированные с пероксидазой хрена (1:3000; ab6721, Abcam, Великобритания). Связанные с соответствующим белком на фрагментах мембраны вторичные антитела идентифицировали с использованием набора Amersham ECL<sup>TM</sup>PlusSystem (Amersham, Великобритания). Данные вестерн-блоттинга были проанализированы с помощью программы Image J (Версия 1.38a для Windows, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Содержание белков интереса нормировали к содержанию  $\beta$ -актина. Полосы ВМАН визуализировали на уровне выше 250 кДа, оментина-1 - на уровне 35 кДа.

## **2.5 Культивирование моноцитов и макрофагов с последующим воздействием адипорона**

Для получения первичных культур макрофагов человека были получены образцы (30 мл) периферической крови от 3 здоровых доноров. Мононуклеарную фракцию получали методом градиентного центрифугирования при 1600 об/мин в растворе фиколла ( $\rho=1.077$ , Corning, США) по методике, описанной ранее (Натвиг и другие, 1980), дважды отмывали в холодном PBS. Далее мононуклеарные клетки ресуспендировали в культуральной среде (Alpha MEM (Биолот, Россия), 10% аутологичная сыворотка человека, 1% антибиотика (гентамицин) и инкубировали в 24-луночных планшетах в концентрации  $2 \times 10^5$  на лунку в инкубаторе с 5 % CO<sub>2</sub> при +37C в течение 2 ч. После чего клетки промывали в PBS. Прикрепившиеся к чашкам Петри моноциты культивировали в течение 5 суток с заменой питательной среды на 1 и 3 сутки.

Полученные клетки инкубировали в течение суток в культуральной среде, содержащей различные концентрации адипорона (Sigma-Aldrich, США): 0 (DMSO), 5, 10 и 20 мкМ. Адипорон поставляется в лиофилизированном виде и растворяется в DMSO, поэтому DMSO был использован как отрицательный контроль. Используемые для эксперимента концентрации адипорона, в том числе предельно допустимые, были определены после проведения теста на выживаемость клеток. После инкубации клетки отмывали в PBS и использовали для выделения РНК.

В работе также использовалась клеточная линия моноцитарного лейкоза человека THP-1 (ЦКП “Коллекция клеточных культур позвоночных” Института цитологии РАН). Клетки культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10 % FBS, 2 mM L-глутамина, и 1 % антибиотика (гентамицин) при 37 °C в инкубаторе с 5 % CO<sub>2</sub>. Для дифференцировки в макрофаги клетки были посеяны на 24-луночные планшеты в концентрации  $5 \times 10^5$  на лунку. Дифференцировка моноцитов THP-1 в макрофаги была проведена с помощью обработки фторболовым эфиром (Novus Biologicals, США) в концентрации 50 нг/мл в течение 24 часов.

## 2.6 MTS-тест

MTS тест на выживаемость клеток проводили с помощью набора CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, США). Для этого к 100мкл питательной среды добавляли 20мкл реагента CellTiter 96® AQueous One Solution и инкубировали при 37°C с 5 % CO<sub>2</sub> в течение часа. Жизнеспособность клеток определяли путем измерения оптической плотности при 490 нм на спектрофотометре xMark (BioRad, США).

## 2.7 Оценка уровня мРНК генов обратного транспорта холестерина в макрофагах

Набор Gene JET RNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Литва) для выделения РНК был использован для выделения тотальной РНК из макрофагов человека. кДНК была получена методом обратной транскрипции с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). Чистоту препарата РНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Biorad, США) по отношению поглощения при длинах волн 260 и 280 нм (критерий чистоты 2). Отсутствие деградации РНК было проверено с помощью электрофореза в 1% агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации). Определение уровня мРНК генов *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *ACAT1*, *IL6*, *LXRα (NR1H3)*, *LXRβ (NR1H2)*, *PPARG*, *TNFA*, *TLR4* проводили на приборе CFX96 (Biorad, США) методом количественной ПЦР с флуоресцентными зондами TaqMan

(ДНК-синтез, Москва) (рисунок 14). Последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 6.

В качестве референсных генов были использованы конститутивно экспрессирующиеся в клетках гены «домашнего хозяйства»: *ACTB* и *RPLP0*.

Таблица 6. Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов

Ген	Прямой (F) и обратный (R) праймеры и TaqMan® зонды
<i>ABCA1</i> (целевой ген)	5'-CTCCTGTGGTGTCTTCTGGATG-3' 5'-CTTGACAACACTTAGGGCACAА-3' 5'(FAM)-AAGCCCGGCGGTTCTTGTGG -3'(RTQ1)
<i>ABCG1</i> (целевой ген)	5'-CACGTACCTACAGTGGATGT-3' 5'-GTCTAAGCCATAGATGGAGA-3' 5'(FAM)-CTATGTCAGGTATGGGTTCGAAG-3'(RTQ1)
<i>APOA1</i> (целевой ген)	F: 5'- CCTTGGGAAAACAGCTAAACC- 3' R: 5'- CAGCTTGCTGAAGGTGGAG- 3' 5'(FAM) - AGCTCCTTGACAАCTGGGACAGCGT-3' (BHQ1)
<i>ACAT1</i> (целевой ген)	F: 5'- TCAATGGAGGAGCTGTTTCTC- 3' R: 5'- AGACCGTATTCTCCTTGCTTCA- 3' 5'- (FAM) AATTGGGATGTCTGGAGCCA - 3'(RTQ1)
<i>IL6</i> (целевой ген)	F: 5'- ACAACCTGAACCTTCCAAAGA- 3' R: 5'- ACCTCAAАCTCCAAAAGACCA- 3' 5'- (FAM) CAATGAGGAGACTTGCCTGGTGA- 3' (BHQ1)
<i>LXRα (NR1H3)</i> (целевой ген)	F: 5' - TCACCTTCTCAAGGATTTCA R: 3' - TCGAAGATGGGGTTGATGA 5'(ROX) - TAACCGGGAAGACTTTGCCAAAGCA-3' (RTQ2)
<i>LXRβ (NR1H2)</i> (целевой ген)	5'-CTGTTGCTTGGAGAGGGGC-3' 5'-CGTGGTAGGAGAGGACATGG-3' 5'(FAM)-CTGGAGAGAGGCTGCTCCGTGA-3'(RTQ1)
<i>TNFA</i> (целевой ген)	F: 5'- CCAGGGACCTCTCTCTAATCA - 3' R: 5' - CTACAACATGGGCTACAGGC - 3' 5'(FAM) - CTCTGGCCCAGGCAGTCGAATCA-3' (BHQ1)
<i>TLR4</i> (целевой ген)	F:5'-GAGACCAGAAAGCTGGGAG-3' R:5'-GTAGAAATTCAGCTCCATGC-3' 5'(FAM)-CCTGCGTGGAGGTGGTTCCТAA-3'(RTQ1)
<i>PPARG</i> (целевой ген)	F: 5'-GATGTCTCATAATGCCATCACGTT-3' R: 5'-GGATTCAGCTGGTTCGATATCACT-3' 5'(FAM)-CCAACAGCTTCTCCTTCTCGGCCTG 3'(RTQ1)

<i>ACTB</i> (референсный ген)	F: 5'- CGTGCTGCTGACCGAGG - 3' R: 5'- ACAGCCTGGATAGCAACGTAC - 3' 5'(HEX)-CCAACCGCGAGAGGATGACCCAGAT-3' (BHQ1)
<i>RPLP0</i> (референсный ген)	F: 5'- GATCAGGGACATGTTGCTGG - 3' R: 5'- GACTTCACATGGGGCAATGG - 3' 5'(ROX)-CAATAAGGTGGCAGCTGCTGC-3'(BHQ2)

Аmplификацию проводили в 20 мкл смеси в следующем температурно-временном режиме: 1 цикл – 95°C, 3 мин. – предварительная денатурация; плавление 95°C – 10сек., отжиг 58°C – 30сек., синтез 72°C – 10сек. 44 цикла. Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены как минимум в трех повторах. Относительное значение экспрессии исследуемых генов вычисляли по методу, описанному ранее в подглаве 2.3.

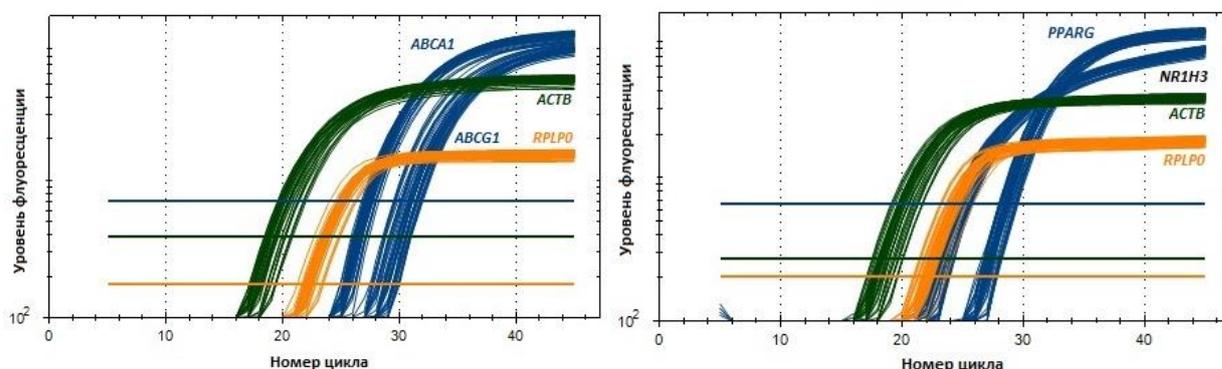


Рисунок 14. Кинетические кривые, полученные с использованием зондов TaqMan для генов *ABCA1*, *ABCG1*, *NR1H3*, *PPARG*, *RPLP0* и *ACTB*.

## 2.8 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики. Соответствие данных нормальному распределению проверялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае соответствия данных нормальному распределению (большинство клинических и биохимических характеристик пациентов) использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки межгрупповых различий

использовался U-критерий Манна–Уитни. Также использовали критерий Спирмена и методы однофакторного дисперсионного анализа и линейного корреляционного анализа. Статистический анализ различий между сравниваемыми группами выполняли с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением методом Данна. Результаты представлены как средние значения  $\pm$  стандартное отклонение или медиана (мин – макс). Статистическая обработка материала выполнялась в программе SPSS 23.0 для Windows. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1 Характеристика обследуемых групп

Характеристика обследуемых групп пациентов и групп сравнения представлена в таблице 7. У женщин с избыточным весом и ожирением наблюдали проявления атерогенной дислипидемии: уровень общего ХС и ХС-ЛПНП был статистически значимо выше по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. Отсутствие различий в концентрациях общего ХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП в сыворотке крови пациентов с ИБС и группы сравнения, по всей видимости, связано с применением пациентами с ИБС гиполипидемических препаратов. Пациенты с ИБС и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, однако в группе обследованных с ИБС преобладали мужчины (74%).

Таблица 7. Характеристика обследуемых групп

	Женщины с избыточной массой тела и ожирением (N=34)	Женщины с нормальной массой тела (N=16)	Пациенты с ИБС (N=74)	Группа сравнения (N=16)
Возраст, лет	50,5±9,2	38,6±10,8	61,8±8,5	67,6±15,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,33±7,07**	21,42±2,45**	28,5±4,4	25,5±4,1
Окружность талии, см	101±14**	76±9**	98±9	86±14
Общий ХС, ммоль/л	5,77±1,46*	4,6±0,89*	4,8±1,4	4,6±1,0
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,64±1,24*	2,76±0,88*	2,6±1,4	2,8±0,5
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	-	-	0,8±0,4	0,7±0,4
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,36	1,52±0,33	1,4±0,6	1,2±0,4
ТГ, ммоль/л	1,79±0,85	1,39±0,71	1,7±0,9*	1,4±0,9*
Толщина ЭЖТ, мм	-	-	6,5±2,5	5,3±1,9

\*\* p<0,001, \*p<0,05

### 3.2 Экспрессия гена адипонектина в различных типах жировой ткани при ожирении и ИБС

#### Концентрация адипонектина в сыворотке крови пациентов с ИБС и ожирением

У пациентов с ИБС отмечается снижение как общего, так и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно). При этом концентрация общего адипонектина и ВМАН в сыворотке крови были снижены у мужчин по сравнению с женщинами ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно) (Рисунок 15, 16). Концентрация общего адипонектина положительно коррелировала с концентрацией ВМАН в сыворотке крови у пациентов с ИБС ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,609$ ).

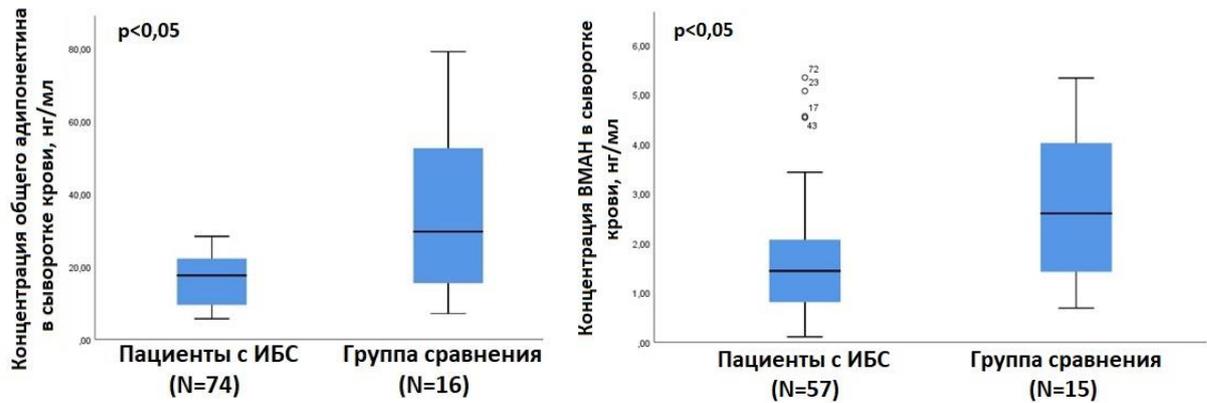


Рисунок 15. Концентрация общего адипонектина и ВМАН у пациентов с ИБС и группы сравнения

Концентрация адипонектина в сыворотке крови у лиц женского пола с ожирением и избыточной массой тела не отличалась от группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

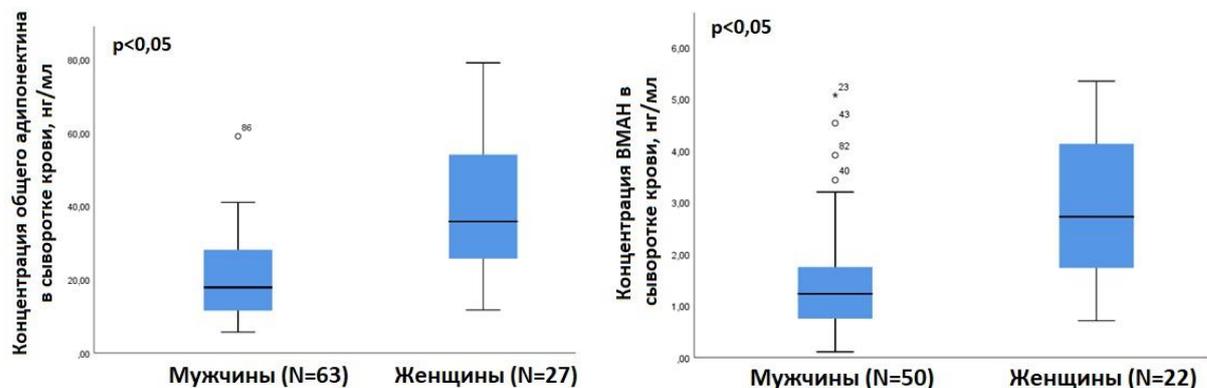


Рисунок 16. Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови в зависимости от пола.

Экспрессия гена *ADIPOQ* в жировой ткани при ожирении и ИБС

Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* методом ПЦР в режиме реального времени был измерен у пациентов в обеих выборках, а также в группах сравнения. У пациентов с ИБС и в соответствующей группе сравнения дополнительно было проведено определение уровня ВМАН в ЭЖТ и ПЖТ методом вестерн-блот (Рисунок 17).

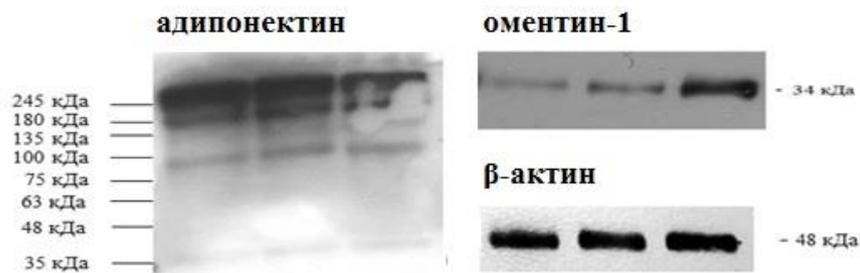


Рисунок 17. Репрезентативный вестерн-блот для адипонектина, оментина-1 и  $\beta$ -актина.

Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ был снижен у женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 18). Достоверных различий в экспрессии гена *ADIPOQ* в ИЖТ между исследуемыми группами найдено не было (Разгильдина и другие, 2018).

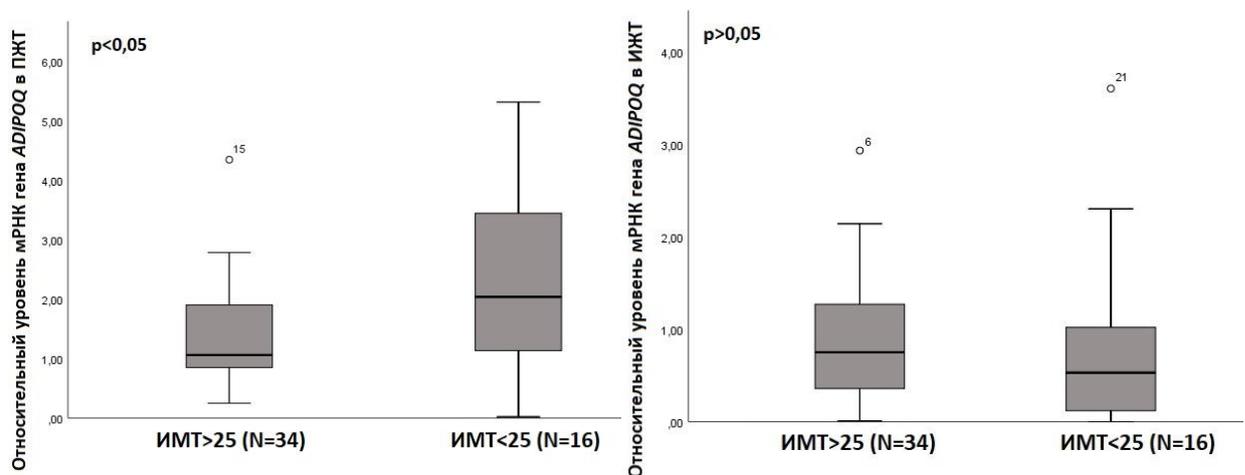


Рисунок 18. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ИЖТ у женщин с избыточной массой тела и ожирением и группы сравнения

Наблюдалась отрицательная корреляция уровня мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ с ИМТ и ОТ ( $r=-0,323$ ,  $p=0,025$  и  $r=-0,464$ ,  $p=0,001$  соответственно). Кроме того, у лиц с нормальной массой тела наблюдалась прямая корреляция между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ с уровнем общего адипонектина в сыворотке крови ( $r=0,621$ ,  $p=0,020$ ).

Уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ у пациентов с ИБС был ниже, чем в ПЖТ лиц группы сравнения ( $p<0,05$ ) (Рисунок 19). Сниженный уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ был ассоциирован с ИБС вне зависимости от наличия избыточного веса и ожирения.

Относительный уровень ВМАН в ПЖТ у пациентов с ИБС также был ниже, чем значение этого показателя у лиц из группы сравнения ( $p<0,01$ ) (Рисунок 20). Не было выявлено статистически значимых различий в экспрессии гена *ADIPOQ* (Рисунок 19), а также в уровне ВМАН в ЭЖТ (Рисунок 20) у лиц с ИБС и группы сравнения.

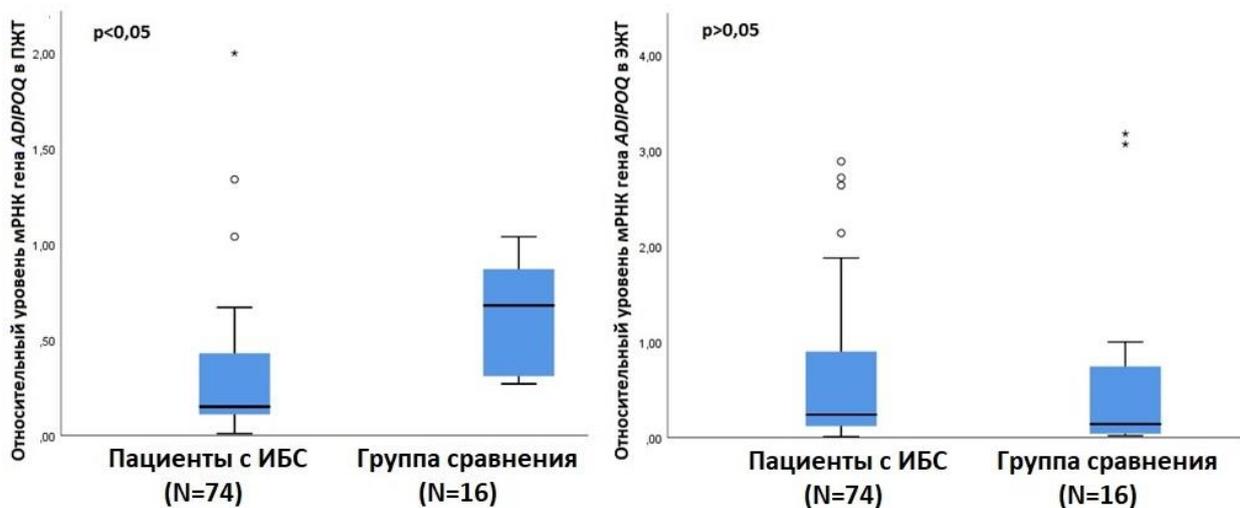


Рисунок 19. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ЭЖТ у пациентов с ИБС и группы сравнения

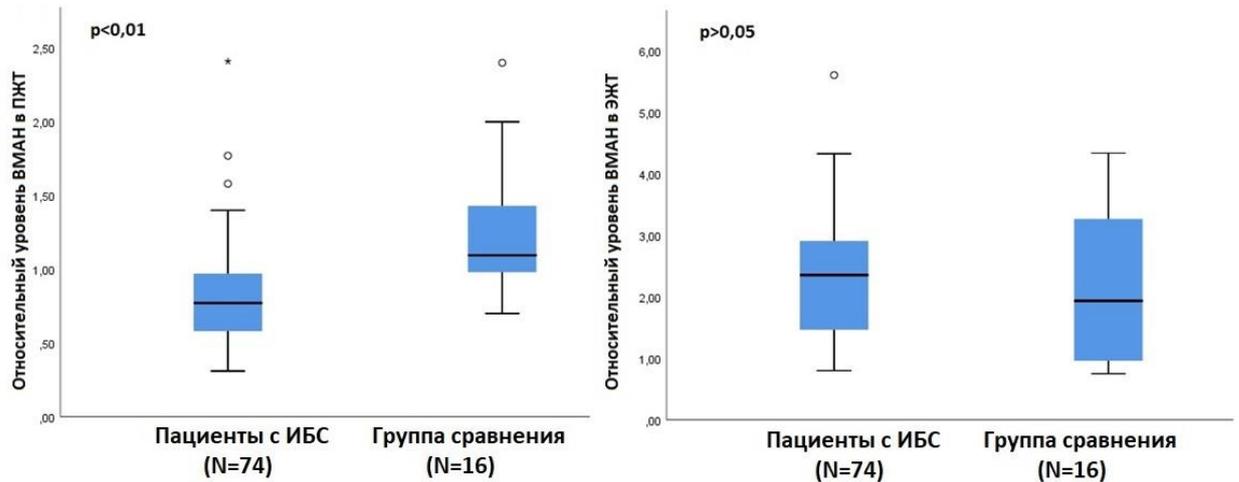


Рисунок 20. Относительный уровень ВМАН в ПЖТ (А) и ЭЖТ (Б) у пациентов с ИБС и группы сравнения

При делении пациентов с ИБС на подгруппы в зависимости от тяжести течения ИБС, а именно от степени поражения коронарных артерий (окклюзия, количество пораженных артерий), не было выявлено различий в концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и уровня мРНК гена *ADIPOQ* и ВМАН в ЭЖТ и ПЖТ (Рисунок 21).

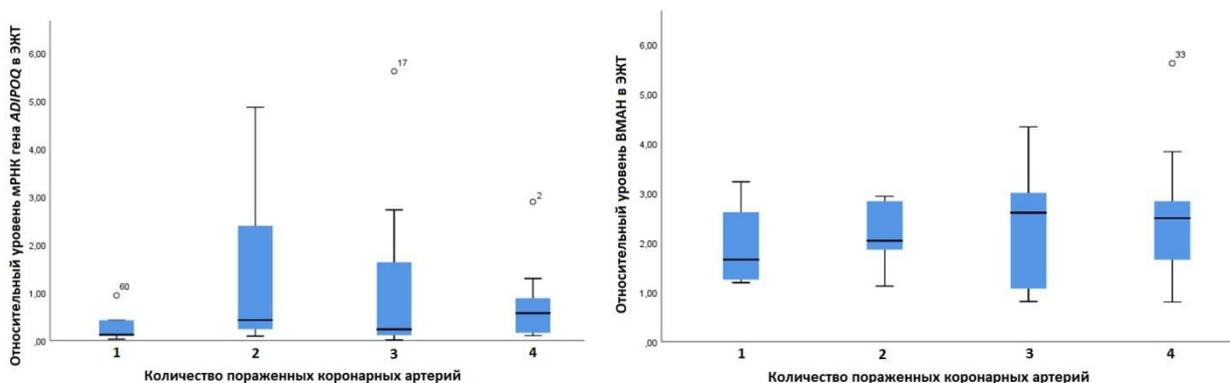


Рисунок 21. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* и ВМАН в ЭЖТ в зависимости от количества пораженных коронарных артерий.

Мы предположили, что содержание мРНК *ADIPOQ* и ВМАН в ЭЖТ может зависеть от степени эпикардального ожирения. Так как прямой корреляционной связи толщины ЭЖТ с измеряемыми параметрами в нашем исследовании показано не было, а конкретные нормы толщины ЭЖТ не установлены, нами проведен сравнительный анализ содержания мРНК и ВМАН в ЭЖТ, на основании разделения на квантили по толщине ЭЖТ (1,9-4,4мм – 1 квантиль, 4,5-8,0мм – 2-3

квартили, 8,1-11,3мм – 4 квартиль). Было выявлено более низкое значение уровня ВМАН в ЭЖТ в подгруппе пациентов с толщиной ЭЖТ более 8 мм, чем у пациентов с толщиной ЭЖТ  $\leq 8$ мм (Рисунок 22).

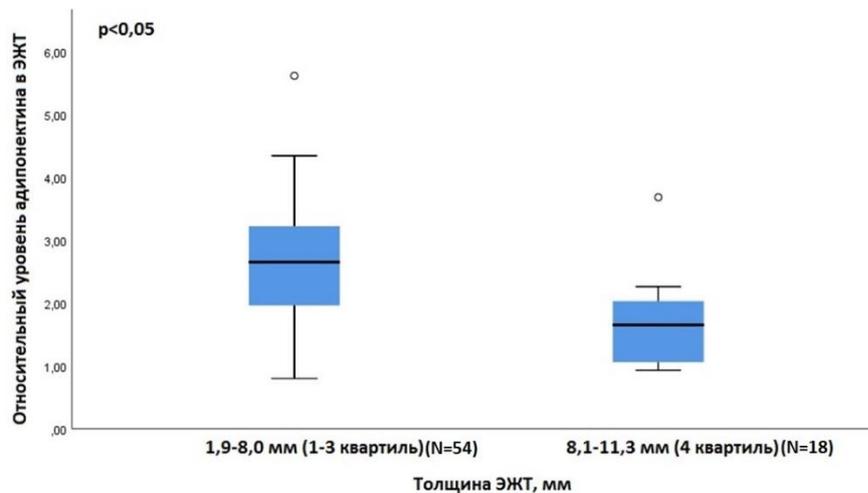


Рисунок 22. Относительный уровень высокомолекулярного адипонектина в ЭЖТ у обследованных пациентов в зависимости от толщины ЭЖТ

Таким образом, мы показали, что ожирение у женщин характеризуется снижением экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ. Также снижение уровня как мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ, так и уровня ВМАН в ПЖТ ассоциировано с развитием ИБС (Побожева и другие, 2020).

### 3.3 Влияние адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина в макрофагах человека

Учитывая показанную нами и другими авторами антиатерогенную роль адипонектина, актуальным становится изучение соединений, усиливающих функции адипонектина. В нашем исследовании, нами было выбрано низкомолекулярное соединение – адипорон, агонист рецепторов адипонектина. Подобно адипонектину, адипорон проявлял антиатерогенные свойства как в культивируемых клетках, так и на моделях атеросклероза на мышцах с помощью механизмов, зависящих от рецепторов адипонектина (Zhang et al, 2015; Okada-Iwabu et al, 2013). Предполагают, что одним из механизмов антиатерогенного действия может являться предотвращение образования пенных клеток в ходе участия адипонектина в регуляции ОТХ (Liang et al., 2015). В связи с чем, мы

решили оценить влияние различных концентраций адипорона на экспрессию генов липидного обмена и воспаления *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *LXRα (NR1H3)*, *LXRβ (NR1H2)*, *PPARG*, *ACAT1*, *IL6*, *TNFA*, *TLR4* в первичной культуре макрофагов человека после воздействия различных концентраций адипорона.

Предварительно нами была проведена оценка выживаемости клеток линии ТНР-1 и первичной культуры макрофагов при концентрациях адипорона в диапазоне от 0 до 25 мкМ. Для первичной культуры макрофагов концентрация адипорона 20 мкМ была выбрана как максимальная для данного типа клеток. Воздействие тех же концентраций адипорона на клеточную линию ТНР-1, приводило к более значительному снижению выживаемости клеток, поэтому было принято решение работать с первичной культурой макрофагов (Рисунок 23).

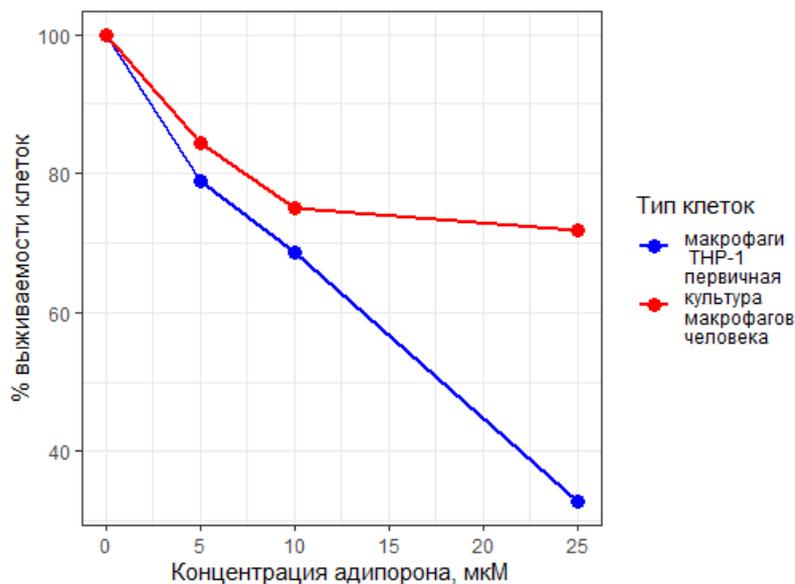


Рисунок 23. % выживаемости клеток первичной культуры макрофагов и клеток ТНР-1 после воздействия различных концентраций адипорона

Было проведено определение относительного уровня мРНК генов *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *LXRα (NR1H3)*, *LXRβ (NR1H2)*, *PPARG*, *ACAT1*, *IL6*, *TNFA*, *TLR4* в первичной культуре макрофагов человека после воздействия адипорона методом ПЦР в режиме реального времени. Нами были выбраны основные гены липидного обмена и воспаления. Ранее, для некоторых из них было показано влияние адипонектина.

При воздействии адипорона на макрофаги человека было показано повышение уровня мРНК генов *ABCA1* и *PPARG* при концентрациях 5, 10 мкМ ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно) (Рисунок 24,25).

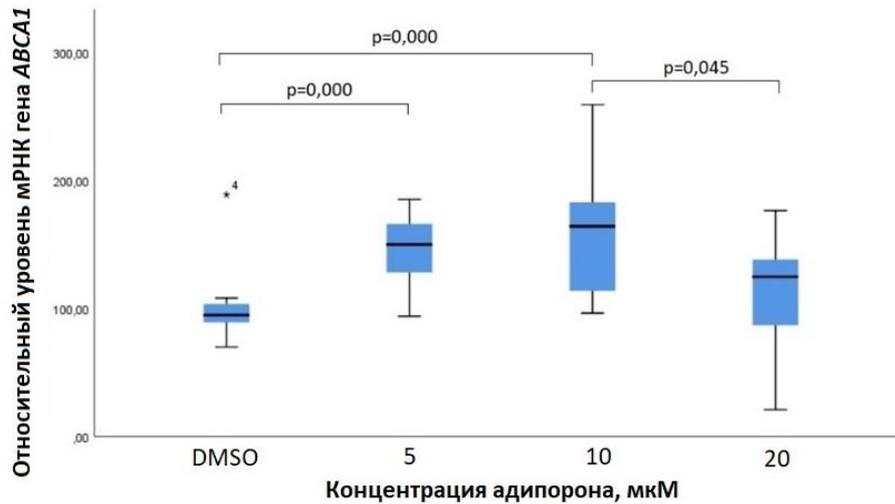


Рисунок 24. Относительный уровень мРНК гена *ABCA1* в макрофагах после воздействия адипорона.

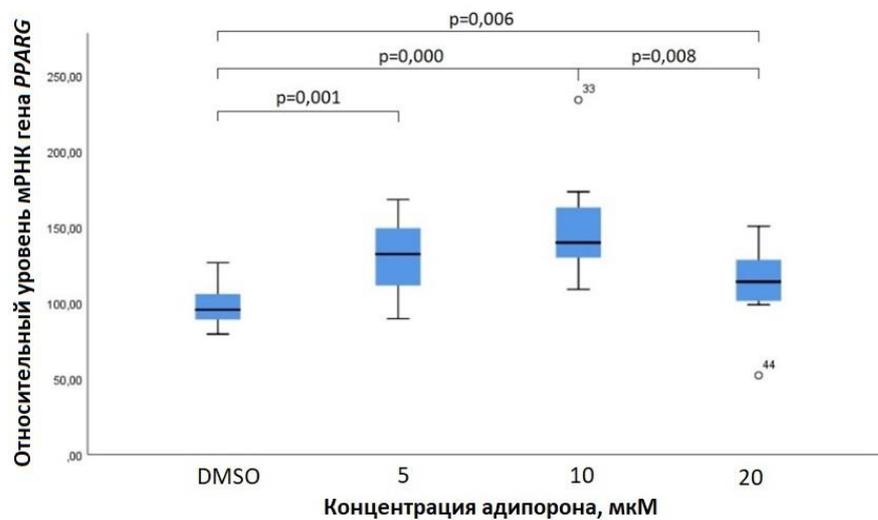


Рисунок 25. Относительный уровень мРНК гена *PPARG* в макрофагах после воздействия адипорона.

Не выявлено изменений в относительном уровне мРНК генов *ABCG1*, *APOA1*, *LXRα* (*NR1H3*), *LXRβ* (*NR1H2*), *ACAT1*, *IL6*, *TNFA*, *TLR4* при воздействии адипорона.

Таким образом, нами показано увеличение экспрессии генов *PPARG* и *ABCA1* при концентрациях адипорона 5 и 10 мкМ. В то же время, был отмечен цитотоксический эффект более высоких концентраций адипорона как на макрофаги линии THP-1, так и на первичную культуру макрофагов человека.

### 3.4 Экспрессия гена оментина-1 в различных типах жировой ткани при ожирении и ИБС

#### Концентрация оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС и ожирением

Нами проведена оценка концентрации оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС и группе сравнения.

Концентрация оментина-1 в сыворотке крови была ниже в группе пациентов с ИБС, чем у обследованных группы сравнения ( $p=0,001$ ) (Рисунок 26), при этом не было получено достоверно значимых различий в концентрации оментина-1 в сыворотке крови между подгруппами с ожирением и без ожирения ( $p<0,05$ ) (Рисунок 27).

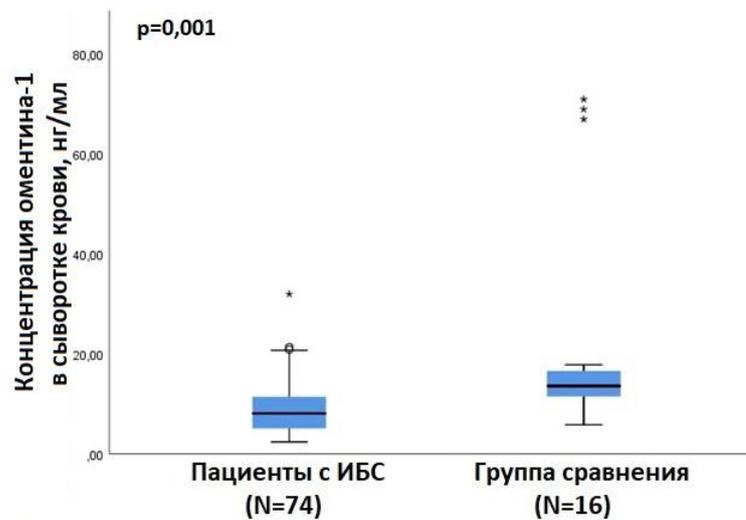


Рисунок 26. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови в исследуемых группах

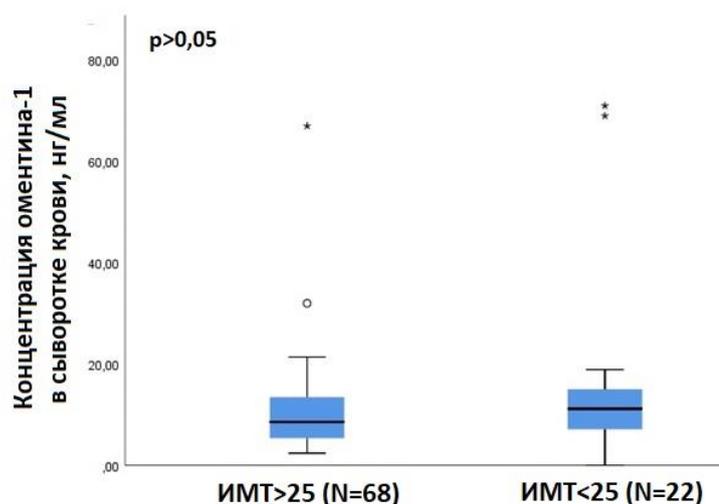


Рисунок 27. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови в объединенной группе пациентов с ИБС и группы сравнения в зависимости от ИМТ

У женщин концентрация оментина-1 в сыворотке крови была выше, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 28).

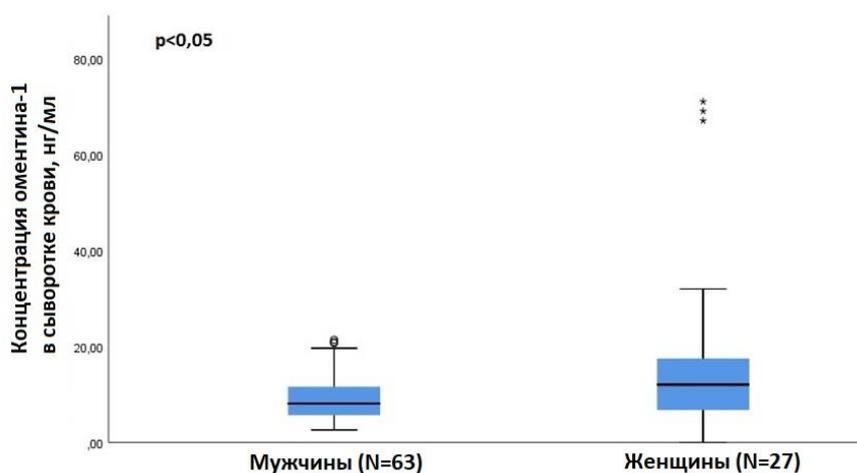


Рисунок 28. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС и соответствующей группы сравнения в зависимости от пола

Была выявлена корреляция между концентрацией оментина-1 в сыворотке крови и ИМТ, а также с ОТ у обследованных, независимо от наличия ИБС ( $r = -0,222$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,307$ ,  $p < 0,01$ , соответственно).

#### Экспрессия гена *ITLN1* в жировой ткани при ожирении и ИБС

Относительный уровень мРНК гена *ITLN1* методом ПЦР в режиме реального времени был измерен у пациентов в обеих выборках, а также в группах сравнения.

У пациентов с ИБС и в соответствующей группе сравнения дополнительно было проведено определение уровня оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ методом вестерн-блот.

Не было получено различий в уровне мРНК гена *ITLN1* в ИЖТ и ПЖТ между группами женщин с избыточным весом и ожирением и нормальной массой тела ( $p > 0.05$  и  $p > 0.05$ , соответственно).

Не было выявлено различий в уровне мРНК *ITLN1* и белка оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС и в группе сравнения. Однако, уровень белка оментина-1 в ЭЖТ был ниже у индивидуумов с избыточной массой тела, по сравнению с лицами с нормальным весом ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 29). Была выявлена отрицательная корреляция уровня мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ЭЖТ с ИМТ ( $r = -0,304$ ,  $p = 0,027$ ,  $r = -0,424$ ,  $p = 0,035$ , соответственно). Не было получено корреляции между уровнем мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ и концентрацией оментина-1 в сыворотке крови.

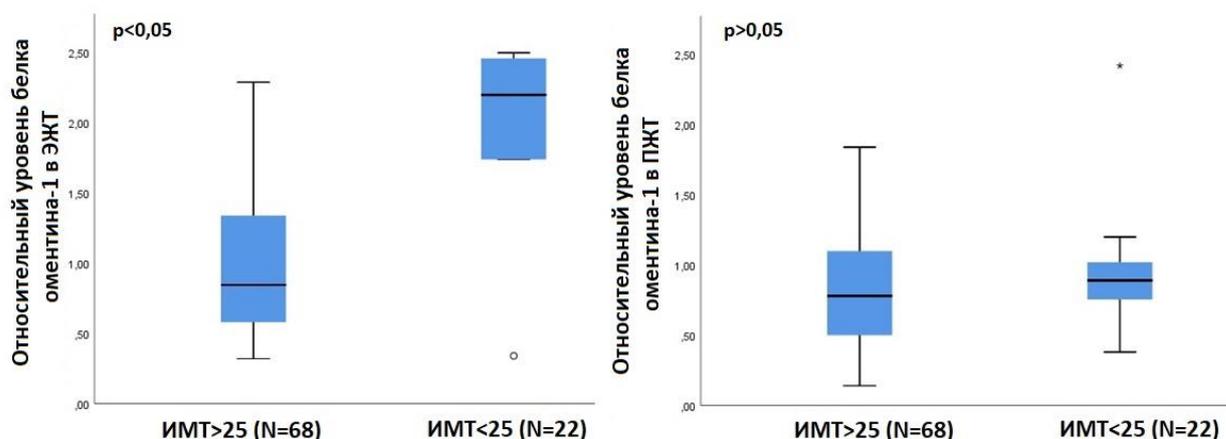


Рисунок 29. Относительный уровень белка оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ в объединенной группе пациентов с ИБС и группы сравнения в зависимости от ИМТ

Был выявлен более высокий уровень белка оментина-1 в ПЖТ у всех обследованных мужчин по сравнению с женщинами ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 30). Уровень мРНК гена *ITLN1* достоверно коррелировал с уровнем белка оментина-1 в ПЖТ ( $p < 0,05$ ) (Побожева и другие, 2020).

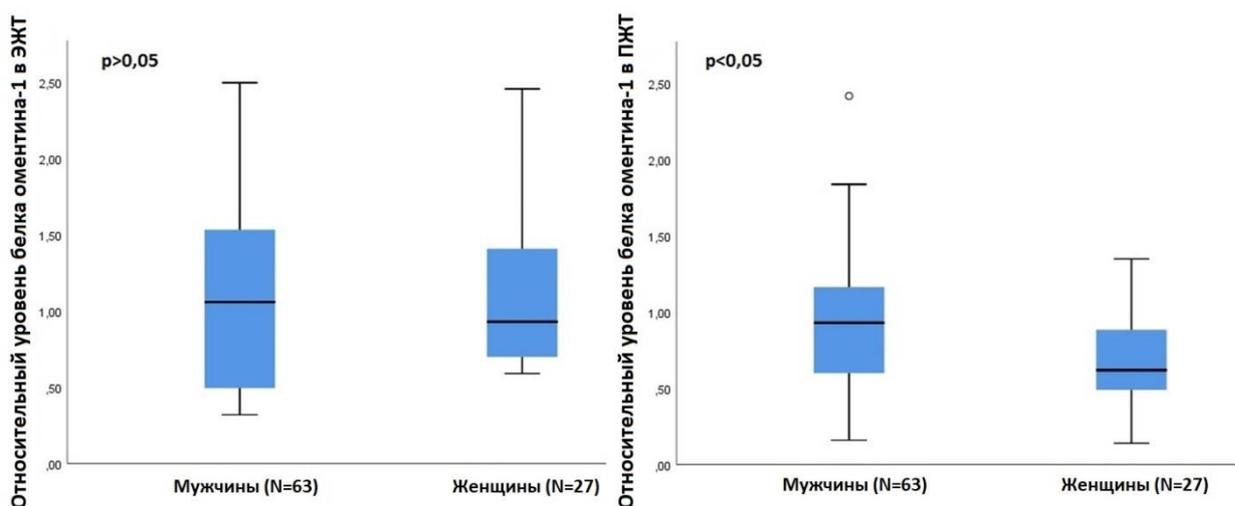


Рисунок 30. Относительный уровень белка оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ в объединенных группах в зависимости от пола: пациенты с ИБС и группа сравнения

Таким образом, в нашей работе не было получено свидетельств в пользу связи экспрессии оментина-1 в ЖТ с развитием ИБС, однако были продемонстрированы различия в относительном уровне белка оментина-1 в зависимости от наличия ожирения и избыточного веса, а также в зависимости от пола.

### 3.5 Экспрессия адипонектина и оментина-1 в различных типах жировой ткани

При сравнении различных типов ткани было показано, что относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ был выше по сравнению с ИЖТ ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 31).

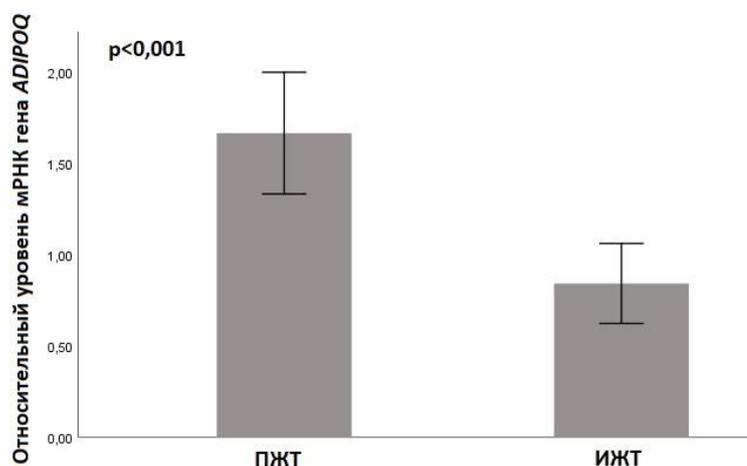


Рисунок 31. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в различных типах жировой ткани

В то же время экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ сопоставима с экспрессией в ПЖТ (Рисунок 32).

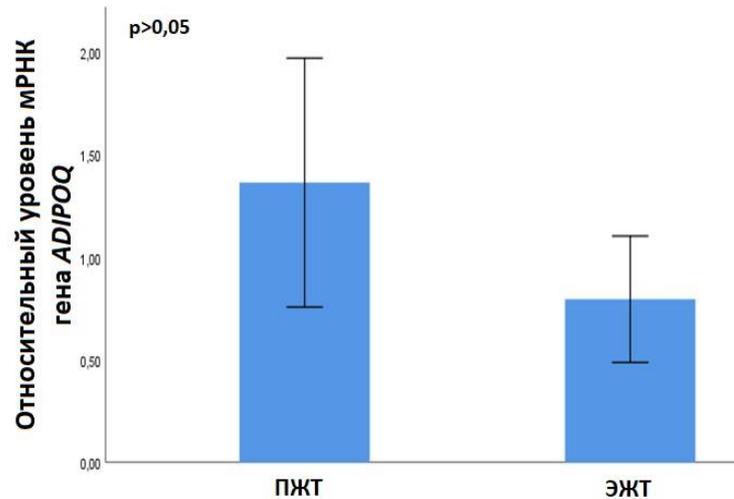


Рисунок 32. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в различных типах жировой ткани

Тем не менее, стоит отметить, что относительный уровень ВМАН был выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ ( $p < 0.001$ ) (Рисунок 33).

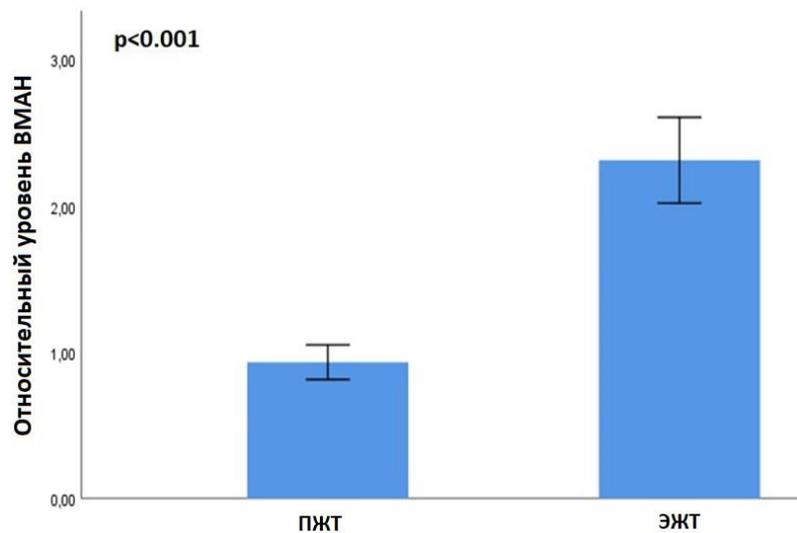


Рисунок 33. Относительный уровень ВМАН в различных типах жировой ткани

Уровень мРНК гена *ITLN1* в ПЖТ был ниже, чем в ЭЖТ и в ИЖТ (Рисунок 34) ( $p = 0,000$  и  $p = 0,000$ , соответственно).

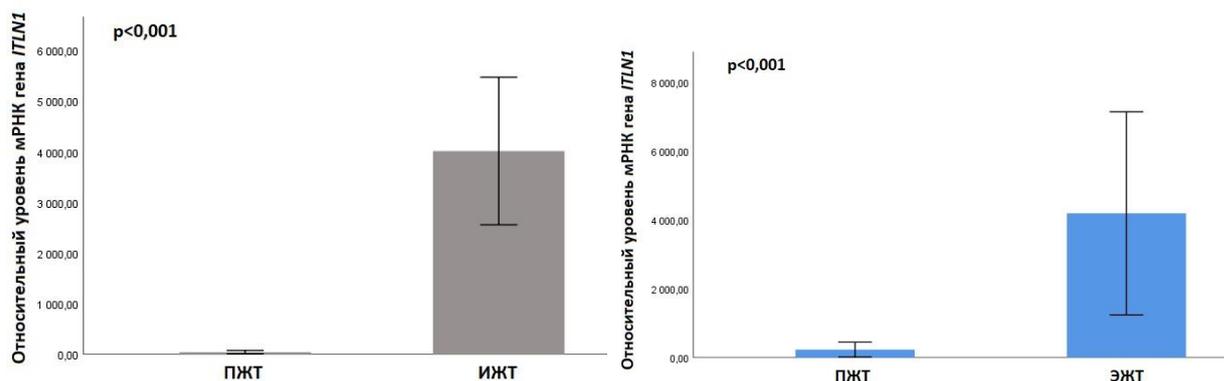


Рисунок 34. Относительный уровень мРНК гена *ITLN1* в различных типах жировой ткани

Относительный уровень белка оментина-1 был сопоставим в ЭЖТ и ПЖТ ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 35).

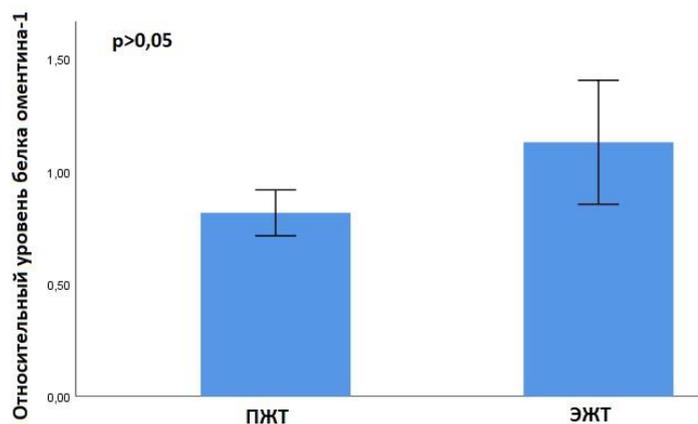


Рисунок 35. Относительный уровень белка оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ

Таким образом, оба типа ВЖТ, как ИЖТ, так и ЭЖТ более активны в отношении экспрессии гена *ITLN1* по сравнению с ПЖТ, которая, в свою очередь более активна в отношении экспрессии гена *ADIPOQ*, чем ИЖТ. Снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ по сравнению с экспрессией в ПЖТ не достигло статистической значимости.

### 3.6 Сопоставление полученных данных с антропометрическими и биохимическими характеристиками пациентов

Нами проведено сопоставление концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина, а также оментина-1 в группе пациентов с ИБС и группе сравнения с клиническими и биохимическими показателями сыворотки крови (таблица 8,9)

Таблица 8. Корреляции концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина с клиническими и биохимическими показателями в объединенной группе пациентов с ИБС и группе сравнения

	Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови	Концентрация ВМАН в сыворотке в крови	Концентрация оментина-1 в сыворотке крови
Окружность талии, см	<b>p=0,014, r=-0,363</b>	<b>p=0,043, r=-0,260</b>	<b>p=0,002, r=-0,352</b>
Индекс массы тела	<b>p=0,008, r=-0,405</b>	p=0,109, r=-0,207	<b>p=0,011, r=-0,291</b>
Общий ХС, ммоль/л	p=0,346, r=0,142	p=0,103, r=0,201	p=0,115, r=0,174
ХС-ЛПНП, ммоль/л	p=0,099, r=0,292	<b>p=0,008, r=0,364</b>	<b>p=0,019, r=0,300</b>
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	<b>p=0,045, r=-0,381</b>	<b>p=0,004, r=-0,426</b>	p=0,079, r=-0,243
ХС-ЛПВП, ммоль/л	p=0,318, r=0,179	p=0,337, r=0,136	p=0,325, r=0,128
ТГ, ммоль/л	<b>p=0,008, r=-0,389</b>	<b>p=0,002, r=-0,374</b>	p=0,051, r=-0,217

Таблица 9. Корреляции концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина с клиническими и биохимическими показателями в группе пациентов с ИБС

	Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови	Концентрация ВМАН в сыворотке в крови	Концентрация оментина-1 в сыворотке крови
Окружность талии, см	<b>p=0,014, r=-0,435</b>	<b>p=0,044, r=-0,295</b>	p=0,088, r=-0,221
Индекс массы тела	<b>p=0,011, r=-0,460</b>	<b>p=0,029, r=-0,311</b>	p=0,075, r=-0,226
Общий ХС, ммоль/л	p=0,065, r=0,325	p=0,101, r=0,226	p=0,056, r=0,231
ХС-ЛПНП, ммоль/л	p=0,083, r=0,377	<b>p=0,020, r=0,361</b>	p=0,111, r=0,231
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	p=0,161, r=-0,356	<b>p=0,000, r=-0,571</b>	p=0,094, r=-0,265
ХС-ЛПВП, ммоль/л	<b>p=0,008, r=0,547</b>	p=0,257, r=0,181	p=0,089, r=0,245
ТГ, ммоль/л	p=0,054, r=-0,339	<b>p=0,001, r=-0,443</b>	p=-0,177, r=0,148

В таблицах 8 и 9 показана взаимосвязь концентраций адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови с основными клиническими и биохимическими

показателями как в объединенной выборке, так и отдельно у пациентов с ИБС. Выявлена отрицательная корреляция концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина с ИМТ и ОТ у пациентов с ИБС.

При сопоставлении концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови пациентов с ИБС с параметрами липидного обмена содержание ВМАН сыворотки крови взаимосвязано с большим числом показателей: была показана отрицательная корреляция с концентрацией триглицеридов и ХС в составе ЛПОНП и положительная с концентрацией ХС в составе ЛПНП, при этом положительная корреляция с ХС в составе ЛПВП наблюдалась только для общего адипонектина. Стоит отметить, что в ряде исследований имеются расхождения данных относительно значимости оценки содержания различных форм адипонектина в сыворотке крови (Танянский и другие, 2012; Bluher et al, 2007; Nakashima et al, 2006).

Учитывая отсутствие корреляций концентрации оментина-1 в сыворотке крови с параметрами липидного обмена у пациентов с ИБС, а также полученные нами данные о экспрессии гена *ITLN1* в ЖТ и учитывая обратную корреляцию концентрации оментина-1 в сыворотке крови с ИМТ и ОТ в объединенной выборке обследованных лиц можно предположить, что биологическая активность оментина-1 может изменяться при ожирении, но не связана с развитием ИБС.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в ЭЖТ, ИЖТ и ПЖТ при ожирении и ИБС.

Согласно данным проспективного исследования Pischon с коллегами, низкая концентрация адипонектина в плазме периферической крови ассоциирована с развитием ИБС и с более высоким риском инфаркта миокарда у мужчин (Pischon et al, 2011). Наше исследование показало, что концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови выше у представителей группы сравнения, то есть у обследованных без клинически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем у пациентов с ИБС, что согласуется с данными, полученными ранее (Otsuka et al, 2006; Zhou et al, 2017; Rahmani et al, 2020; Полякова Е.А., 2022). Стоит отметить, что именно ВМАН считается биологически активной формой адипонектина (Rutkowski et al, 2014), однако ассоциативные исследования о взаимосвязи уровня ВМАН и развития ИБС единичны. Было показано, что низкий уровень ВМАН в сыворотке крови ассоциирован с такими факторами риска ССЗ как курение, ожирение, и низкий уровень ХС-ЛПВП (Ogorodnikova et al, 2010; Бровин и другие, 2018). При повышении уровня ВМАН, напротив, наблюдалось снижение частоты субклинического атеросклероза (Kizer et al, 2013).

Нами были продемонстрированы гендерные различия: концентрация как общего, так и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови была ниже у мужчин по сравнению с женщинами. В исследовании Eglit с соавторами концентрация ВМАН в плазме крови был значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами (Eglit et al, 2013). Предполагается, что это может быть связано с ингибирующим действием мужского гормона тестостерона на адипонектин, избирательно снижающим уровни циркулирующего ВМАН путем ингибирования его секреции из адипоцитов (Wang et al, 2008). Исследование 859 датских школьников показало значительное снижение общего уровня адипонектина в сыворотке в период полового созревания у мальчиков, но не у

девочек (Andersen et al, 2007). Отношение ВМАН к общему адипонектину также было снижено при сравнении мужчин препубертатного и постпубертатного возраста и отрицательно коррелировало с уровнем тестостерона (Liu et al, 2003).

В свете выраженного ангиопротекторного действия ВМАН селективное ингибирование этого олигомерного комплекса тестостероном может объяснить, по крайней мере, частично, почему мужчины имеют более высокий риск атеросклероза, чем женщины (Wang et al, 2008). Полученное в нашем исследовании отсутствие различий в концентрации адипонектина в сыворотке крови у женщин с ожирением и избыточной массой тела и группы сравнения может быть связано с эстроген-опосредованной защитой от атеросклероза. Согласно ряду исследований, концентрация адипонектина в сыворотке крови снижается при ожирении (Takaо et al, 2008; Беляева и другие, 2009; Litvinova et al, 2014; Ma et al, 2016; Бровин и другие, 2018; Corbi et al, 2019). Однако, стоит отметить, что во многих исследованиях принимали участие женщины с 3 степенью ожирения (ИМТ>40), поэтому отсутствие различий, выявленное в нашем исследовании, может быть обусловлено более низким ИМТ в выборке.

Логично предположить, что различия в концентрации адипонектина могут быть связаны с изменением экспрессии гена *ADIPOQ* в ЖТ.

Достоверных различий в экспрессии гена *ADIPOQ* в ИЖТ между исследуемыми группами найдено не было. В связи с относительно невысоким средним ИМТ в группе женщин с избыточным весом и ожирением ( $32,33 \pm 7,07$ ), можно сделать предположение о том, что при более высокой степени ожирения может отмечаться и снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в ИЖТ, что продемонстрировали ранее в исследовании Lihn A.S. с соавторами (Lihn et al, 2004). Нами была показана прямая корреляция уровня мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ с уровнем общего адипонектина в сыворотке крови для лиц с нормальной массой тела. Таким образом можно предположить, что экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ в норме может определять концентрацию адипонектина в сыворотке крови. При сравнении различных типов ткани нами было показано, что относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ был выше по сравнению с ИЖТ ( $p < 0,001$ ). Эти данные

указывают, что именно ПЖТ может быть более активна в отношении синтеза и секреции адипонектина.

Ранее, о различиях в экспрессии гена *ADIPOQ* между ПЖТ и ВЖТ сообщалось только для женщин с нормальной массой тела (Lihn et al, 2004). С другой стороны, Li с коллегами при оценке экспрессии гена *ADIPOQ* у детей до 14 лет, наоборот, показали, что уровень мРНК *ADIPOQ* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ в группе детей с избыточной массой тела (Li et al, 2008). Однако, авторы отмечают, что в группе с избыточной массой тела дети были старше, чем в группе с нормальной массой тела, из чего следует, что, возможно, активность адипоцитов в ПЖТ в отношении продукции адипонектина увеличивается по мере взросления. В нашем исследовании относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ был сопоставим с ПЖТ. Ранее, Дылевой с коллегами было показано, что экспрессия гена *ADIPOQ* в культуре первично выделенных эпикардиальных адипоцитов пациентов с ИБС была ниже, чем в адипоцитах ПЖТ, при этом после добавления розувастатина становилась сопоставима с ПЖТ. (Дылева и другие, 2019). Таким образом, выявленное нами отсутствие различий в экспрессии гена *ADIPOQ* между ЭЖТ и ПЖТ может быть обусловлено применением пациентами гиполипидемических препаратов.

Нами показано, что у пациентов с ИБС относительный уровень ВМАН в ПЖТ, как и уровень мРНК гена *ADIPOQ* был ниже, чем в группе сравнения. Полученные данные соотносятся с выявленным нами снижением концентрации ВМАН в сыворотке крови у пациентов с ИБС. Однако, не было обнаружено корреляции между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* и уровнем ВМАН в ПЖТ. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ был также снижен и у женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой сравнения. Аналогичные данные о сниженной экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ у женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с экспрессией данного гена у женщин с нормальным весом были получены и ранее (Sadashiv et al, 2013). В исследовании Jonas с соавторами был показан более низкий уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ (мРНК, белок) у пациентов с ожирением по сравнению с этим показателем в группе

сравнения (Jonas et al, 2017). Сниженная экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ была также выявлена ранее у пациентов с диабетом. (Vambace et al, 2014). В нашем исследовании не было выявлено различий в экспрессии гена *ADIPOQ* у пациентов с ИБС и группы сравнения в зависимости от степени ожирения. Можно предположить, что снижение экспрессии и содержания адипонектина в ПЖТ может быть ассоциировано с наличием ИБС вне зависимости от ожирения. Однако, продемонстрированное снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ при избыточной массе тела может повышать риск развития ИБС.

Нами впервые оценен уровень ВМАН в ПЖТ у лиц с ИБС и показана его ассоциация с заболеванием, что, в соответствии с полученными данными о снижении ВМАН в плазме крови, подтверждает антиатерогенную роль высокомолекулярного адипонектина.

Не было выявлено статистически значимых различий в экспрессии гена *ADIPOQ*, а также в уровне ВМАН в ЭЖТ у лиц с ИБС и группы сравнения. Отсутствие различий между исследуемыми группами может объясняться тем, что толщина ЭЖТ у представителей группы сравнения была сравнима с таковой у пациентов с ИБС. Это может быть связано с незначительными различиями в ИМТ между пациентами с ИБС и группой сравнения: средний ИМТ у пациентов с ИБС  $28,5 \pm 4,4$ , а у представителей группы сравнения -  $25,5 \pm 4,1$ .

Тем не менее, стоит отметить, что относительный уровень ВМАН был выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ. Ввиду небольшой доли ЭЖТ в составе общей жировой массы, высокий уровень ВМАН в ПЖТ не может приводить к существенному вкладу в общий пул адипонектина. Однако, учитывая то, что адипокины ЭЖТ могут быть локально вовлечены в регуляцию воспалительных и атерогенных процессов в стенках коронарных артерий, адипонектин ЭЖТ оказывает местный противовоспалительный и сосудопротективный эффект (Eiras et al, 2008; Iacobellis et al, 2008; Fuster et al, 2016).

Ряд данных указывает на существование корреляционной связи между развитием ИБС и толщиной ЭЖТ (Tachibana et al, 2016; Fuller et al, 2017). Согласно данным мета-анализа толщина эпикардального жира, установленная методом

ЭХО, выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС (Ansari et al, 2018). По данным нескольких исследований толщина эпикардального жира  $>7$  мм была связана с субклиническим атеросклерозом (Eroglu et al, 2009) и ИБС у женщин (Chu et al, 2016). Также показано, что у пациентов с толщиной ЭЖТ  $>6.0$  мм в пожилом возрасте возрастает риск развития ИБС вне зависимости от пола (Lu et al, 2019). В исследовании С. Lu с соавторами на 500 пациентах была показана ассоциация 4 квартиля (объем ЭЖТ  $>216,15$  см<sup>3</sup>) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, такими как инфаркт миокарда и смерть (Sade et al, 2009). Согласно исследованию L.E. Sadea с соавторами толщина эпикардального жира может быть предиктором снижения резерва коронарного кровотока у женщин (Liu et al, 2014). А. L. Fracanzani с коллегами определили значение ЭЖТ  $\geq 6$  мм как показатель более высокого риска тяжелого поражения сосудов и печени для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (Fracanzani et al, 2016). Таким образом, представляется целесообразным оценка ряда потенциальных факторов риска ИБС в подгруппах пациентов разделенных по толщине ЭЖТ. Выявленное более низкое значение уровня ВМАН в ЭЖТ в подгруппе обследованных с толщиной ЭЖТ более 8 мм по сравнению с подгруппой с толщиной ЭЖТ  $\leq 8$  мм может быть связано с нарушением процесса мультимеризации адипонектина при разрастании ЭЖТ. В частности, мультимеризация адипонектина в адипоцитах может быть затруднена вследствие стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного ожирением (Toczyłowski et al, 2019). Также снижение содержания адипонектина может наблюдаться на фоне повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов при разрастании ЭЖТ (Eiras et al, 2008). В исследовании Zhou Y. с соавторами было показано, что уровень инфильтрации макрофагов в ЭЖТ у пациентов с ИБС выше, чем у пациентов без ИБС, что может быть связано с увеличением экспрессии IL-6 и TNF $\alpha$ . Также эксперименты на клетках *in vitro* показали, что адипонектин может подавлять секрецию цитокинов стимулированными моноцитами (Zhou et al, 2011).

Преобразование макрофагов в пенные клетки принято считать центральным звеном атеросклеротического процесса. Одним из механизмов предотвращения

образования пенистых клеток может являться участие адипонектина в регуляции ОТХ. Согласно исследованиям, адипонектин играет ключевую роль в стимулировании ABCA1-зависимого оттока ХС и в модуляции биогенеза ЛПВП посредством активации PPAR $\gamma$  / LXR $\alpha$  сигнальных путей в макрофагах (Nafiane et al, 2019). В исследовании В. Liang с соавторами адипонектин увеличивал экспрессию гена *ABCA1* как на уровне мРНК, так и на уровне белка, а также способствовал оттоку ХС на ApoA-I в макрофагах RAW264,7 путем активации LXR $\alpha$  (Liang et al, 2015). Также адипонектин может способствовать снижению темпов накопления липидов, посредством снижения экспрессии гена ацил-КоА-холестерин ацилтрансферазы-1 (ACAT-1), которая катализирует образование эфиров ХС (Furukawa et al, 2004). Считается, что AdipoR1 и AdipoR2 рецепторы опосредуют эффекты адипонектина на метаболизм липидов, индуцируя сигнальные пути, приводящие к активации PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , ABCA1 и ABCG1 (Nafiane et al, 2019).

В данном исследовании впервые было изучено воздействие адипорона, низкомолекулярного агониста рецепторов адипонектина, на экспрессию генов липидного обмена *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *NR1H3*, *NR1H2*, *PPARG*, *ACAT1* и воспаления *IL6*, *TNFA*, *TLR4* в макрофагах человека. Мы наблюдали увеличение экспрессии генов *PPARG* и *ABCA1* при концентрациях адипорона 5 и 10 мкМ. Ранее было показано, что адипонектин усиливает экспрессию гена *ABCA1* в мышечных макрофагах в зависимости от времени и дозы через активацию LXR $\alpha$ , а также экспрессию генов *ABCA1*, *LXR $\alpha$*  (*NR1H3*) и *PPARG* в макрофагах RAW 264.7 (Tsubakio-Yamamoto et al, 2008; Liang et al, 2015). При этом уровень экспрессии гена *ABCG1* не изменялся, аналогично данным нашего исследования (Tsubakio-Yamamoto et al, 2008).

Ранее было показано, что активность ядерных рецепторов LXR $\alpha$  опосредует влияние адипонектина на экспрессию гена *APOA1* в макрофагах человека: адипонектин повышал синтез мРНК *APOA1* и снижал образование его белкового продукта (Танянский Д.А., 2022). В исследовании К. Furukawa с соавторами было показано снижение экспрессии гена *ACAT1* в макрофагах человека после

воздействия рекомбинантного адипонектина (Furukawa et al, 2004). Однако наше исследование не подтвердило аналогичные эффекты адипорона на исследуемые гены. Можно предположить, что отсутствие влияния адипорона обусловлено необходимостью дополнительной инкубации в присутствии ЛПНП и может проявляться при экстремальном накоплении липидов (Furukawa et al, 2004).

Однако, следует отметить, что уровень мРНК большинства исследуемых генов при концентрации адипорона 20 мкМ характеризовался большим разбросом значений, что может говорить о цитотоксическом эффекте больших концентраций адипорона и затруднять его использование в терапевтических целях. На моделях атеросклероза на мышцах было показано, что высокие дозы адипорона подавляют пролиферацию клеток гиппокампа (Lee et al, 2021). В исследовании Z. Duan с соавторами адипорон в концентрации более 6 мкМ вызывал значительную гибель первичной культуры хондроцитов человека (Duan et al, 2020).

Ранее, было показано, что адипонектин, как и адипорон снижают индуцированную полиинозиновой-полицитидиловой кислотой и липополисахарид-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов, в частности, таких как TNF $\alpha$  и IL-6 в макрофагах человека. Однако, адипорон не оказывал влияния на продукцию цитокинов нестимулированными макрофагами человека (Salvator et al 2021). В нашем исследовании не наблюдалось изменений в экспрессии генов *IL6*, *TNFA*, *TLR4*, что говорит об отсутствии предполагаемого противовоспалительного действия адипорона, которое может быть связано с отсутствием провоспалительной стимуляции макрофагов.

При воздействии адипороном на макрофаги ТНР-1 мы обнаружили снижение жизнеспособности клеток при повышении концентраций адипорона. Аналогичные данные были показаны в исследовании на клетках линии пигментного эпителия ARPE-19: адипорон снижал пролиферацию и миграцию клеток в зависимости от дозы (Mallardo et al, 2021). Вероятно, это связано с тем, что адипорон обладает противоопухолевой активностью, что было показано в ряде исследований (Messaggio et al, 2017; Ramzan et al, 2019; Wang et al, 2020). Ранее, несколько исследователей также изучали роль адипонектина в развитии рака (Parida et al,

2019; Nigro et al, 2021). При колоректальном раке адипонектин снижает скорость пролиферации клеток, а при раке легкого, индуцирует ингибирование роста и апоптоз (Kim et al, 2010; Nigro et al, 2013; Illiano et al, 2017). Nigro E. с коллегами показали, что воздействие адипонектина ингибирует пролиферацию и жизнеспособность клеток рака щитовидной железы в зависимости от времени и дозы. Кроме того, было обнаружено, что адипонектин ингибирует подвижность клеток рака щитовидной железы и способность к инвазии (Nigro et al, 2021). Можно предположить, что использование иммортализованных клеточных линий, таких как TNP-1, может оказывать влияние на результаты исследований, предполагающие воздействие адипорона и, вероятно, адипонектина. В целом, цитотоксический эффект действия адипорона может ограничивать возможность его использования в качестве антиатерогенного препарата.

Снижение концентрации оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС было отмечено исследователями и ранее (Shang et al, 2011; Onur et al, 2014; Harada et al, 2016; Du et al, 2016; Smékal et al, 2019). В нашем исследовании эти данные были подтверждены. При этом концентрация оментина-1 в сыворотке крови обратно коррелировала с ОТ, что согласуется с результатами исследований, проведенных ранее, которые показали снижение концентрации циркулирующего в крови оментина-1 при ожирении (Batista et al, 2007; Moreno-Navarrete et al, 2010). В то же время нормализация веса была ассоциирована с повышением концентрации оментина-1 в сыворотке крови (Moreno-Navarrete et al, 2010). Таким образом, снижение уровня оментина-1 может быть значимым фактором в развитии ИБС при ожирении и метаболическом синдроме (Shang et al, 2011; Alkuraishy et al, 2015).

Уровень мРНК гена *ITLN1* в ПЖТ был ниже, чем в ЭЖТ. Можно предположить, что оба типа ВЖТ, как ЭЖТ, так и ИЖТ более активны в отношении синтеза и секреции оментина-1.

Можно полагать, что прямая зависимость между экспрессией гена *ITLN1* в ПЖТ и уровнем оментина-1 в сыворотке крови отсутствует, поскольку основную роль в поддержании уровня оментина-1 в сыворотке крови может играть ВЖТ. Определенный интерес в отношении исследования роли дисфункции ЖТ в

развитии ИБС представляет ЭЖТ, как разновидность ВЖТ, расположенная в непосредственной близости к коронарным артериям (Iacobellis et al, 2005; Harada et al, 2016). Исследование Harada К. показало, что на фоне отсутствия различий в ПЖТ экспрессия гена *ITLN1* в ЭЖТ была повышена у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, в то же время Du Y. и коллеги продемонстрировали, что уровень мРНК гена *ITLN1* в ЭЖТ был снижен у пациентов с ИБС (Harada et al, 2016; Du et al, 2016). Противоречивые данные могут быть связаны с особенностями выборок пациентов. В исследовании Harada К. соавторами лица контрольной группы были старше 70 лет и были достоверно старше пациентов с ИБС, с чем могут быть связаны различия в уровне экспрессии. В исследовании Du Y. с коллегами обследуемые были сопоставимы по возрасту, но в группе пациентов было больше мужчин.

Данные ряда исследований свидетельствуют о наличии гендерных различий в регуляции экспрессии гена *ITLN1* в ЖТ и, соответственно, уровня в сыворотке крови в норме и при патологии. Ранее было показано, что у мужчин с метаболическим синдромом концентрация оментина-1 в плазме была ниже, чем у женщин с метаболическим синдромом (Vu et al, 2014). Концентрация оментина-1 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с уровнем свободного тестостерона (Luque-Ramírez et al, 2013), поэтому нельзя исключать влияния половых гормонов на экспрессию гена *ITLN1*. В нашем исследовании у лиц мужского пола концентрация оментина-1 сыворотки крови была ниже, чем у женщин. Вместе с тем, большинство исследований показывает, что здоровые мужчины и женщины не отличаются по концентрации оментина-1 в сыворотке крови (Luque-Ramírez et al, 2013; Vu et al, 2014).

Наше исследование показало, что уровень белка оментина-1 в ПЖТ у мужчин был выше, чем у женщин. Это свидетельствует в пользу гендерных особенностей экспрессии оментина-1 в ПЖТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование дает возможность предположить, что ПЖТ более активна в отношении синтеза и секреции адипонектина в кровотоке, чем висцеральная жировая ткань (ВЖТ). Показано, что снижение экспрессии адипонектина в ПЖТ (мРНК, ВМАН) ассоциировано с развитием ИБС. Кроме того, уровень ВМАН в ЭЖТ снижается при разрастании ЭЖТ. Принимая во внимание снижение концентрации адипонектина (общего, ВМАН) сыворотки крови, выявляемое у пациентов с ИБС ранее и в настоящем исследовании, полученные данные подтверждают антиатерогенную роль адипонектина.

Особую актуальность приобретает поиск соединений, усиливающих антиатерогенные функции адипонектина для использования в терапевтических подходах к лечению атеросклероза.

Исследованное нами воздействие агониста рецепторов адипонектина, адипорона, на первичную культуру макрофагов показало его влияние на активацию экспрессии генов ОТХ. Так, влияние различных концентраций адипорона на экспрессию генов липидного обмена и воспаления показало увеличение экспрессии генов *PPARG* и *ABCA1* при концентрациях 5 и 10 мкМ. В то же время, был отмечен цитотоксический эффект более высоких концентраций адипорона.

В то же время полученные данные позволяют предположить, что не смотря на выявленную обратную корреляцию экспрессии гена оментина-1 с ИМТ, роль оментина-1 в развитии ИБС может быть менее значима, чем адипонектина. Так, нами не выявлено ассоциации изменения экспрессии оментина-1 (мРНК, белок) в различных типах жировой ткани с ИБС.

При избыточной массе тела и ожирении (ИМТ>25) показано снижение уровня оментина-1 в эпикардальной жировой ткани, а также у женщин - снижение уровня мРНК в ПЖТ гена адипонектина, что подтверждает снижение экспрессии генов антиатерогенных адипокинов при разрастании жировой ткани. Полученные данные могут объяснить повышенный риск развития ИБС при ожирении.

Таким образом, проведенное исследование показало значимую роль экспрессии гена адипонектина в ПЖТ в развитии ИБС. Использование парных

образцов жировой ткани позволило сопоставить вклад тканеспецифичной экспрессии исследуемых адипокинов в развитие ИБС. Приоритетные данные о снижении уровня ВМАН ПЖТ при ИБС наряду с выявленным снижением концентрации ВМАН в сыворотке крови пациентов подтверждает возможность использования оценки ВМАН сыворотки крови как маркера развития ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Подкожная жировая ткань характеризуется более высоким уровнем экспрессии гена адипонектина, чем интраабдоминальная.
2. Снижение экспрессии гена адипонектина (мРНК, ВМАН) в подкожной жировой ткани ассоциировано с развитием ИБС.
3. Снижение экспрессии гена адипонектина (мРНК) у женщин ассоциировано с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ>25).
4. Уровень ВМАН в ЭЖТ снижается при увеличении толщины ЭЖТ более 8 мм.
5. Эпикардальная и интраабдоминальная жировая ткань характеризуются увеличением уровня оментина-1, по сравнению с подкожной. При избыточной массе тела и ожирении наблюдается снижение экспрессии гена оментина-1 в эпикардальной жировой ткани.
6. Уровень экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в жировой ткани не влияет на тяжесть течения ИБС, а именно, не ассоциирован с наличием окклюзий и количеством пораженных коронарных артерий.
7. Адипорон при концентрациях 5 и 10 мкМ активирует экспрессию генов-регуляторов липидного обмена *PPARG* и *ABCA1* в первичной культуре макрофагов человека. Высокие концентрация адипорона оказывали цитотоксический эффект в том числе и на макрофаги линии THP-1.

**Список источников**

1. Беляева О.Д. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / Беляева О.Д., Бровин Д.Л., Березина А.В., Каронова Т.Л., Чубенко Е.А., Беркович О.А., Баранова Е.И. // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т.20, №5. – С. 443-449.
2. Беляева О.Д. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением / Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Гаранина А.Е., Баранова Е.И., Беркович О.А., Шляхто Е.В. // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309-313.
3. Бокерия Л.А. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Бокерия Л.А., Аронов Д.М. // Кардиосоматика. — 2016. — Т. 7, № 3-4. — С. 5-70.
4. Бровин Д.Л. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением / Бровин Д.Л., Беляева О.Д., Пчелина С.Н., Березина А.В., Каронова Т.Л., Баженова Е.А., Колодина Д.А., Бакулина А.С., Полякова Е.А., Листопад О.В., Николайчук Е.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. // Кардиология. – 2018. –Т.58, №6. – С. 29-36.
5. Вавилова Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. // Вопросы питания. — 2017. — Т. 86, № 2. — С. 5-12.
6. Гайтон А.К. Медицинская физиология / Гайтон А.К. и Холл Д.Э. Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. — Москва: Логосфера, 2008. — 1296 с.
7. Денисенко А. Д. Ожирение и атеросклероз: роль адипокинов / Денисенко А. Д. // Мед. акад. журн. — 2010. — Т. 10. № 4. — С. 45–49.

8. Драпкина О.М. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? / Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. // *Ration Pharmacother Cardiol.* — 2013. — Т.9, №3. — P.287-291.
9. Дылева Ю.А. Экспрессия гена и содержание адипонектина в жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Бородкина Д.А., Сеницкий М.Ю., Сотников А.В., Козырин К.А., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. // *Биомедицинская химия.* — 2019. — Т.65, №3. — С.239-244.
10. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Карпов Р.С., Дудко В.А. — Томск: СТТ, 1998. — 672с.
11. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / Климов А.Н., Никульчева Н.Г. — СПб.: Питер, 1999. — 432с.
12. Крюков Н.Н. ИБС (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы): Монография / Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. — Самара. 2010. — 651с.
13. Курочкина Н.С. Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца / Курочкина Н.С., Прус Ю.А., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Аншелес А.А., Масенко В.П., Шарф Т.В., Ткачева М.В., Шария М.А., Сергиенко И.В. // *Атеросклероз и Дислипидемии.* — 2022. — Т.47, №2. — С.21-32.
14. Латфуллин И.А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение / Латфуллин И.А. — 2-е изд., оп. и перераб. — Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017. — 426 с.
15. Мирошникова В.В. Регуляция экспрессии генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в интраабдоминальной жировой ткани / Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Баженова Е.А., Демина Е.П., Усенко Т.С., Николаев М.А., Семенова И.А., Неймарк А.Е., Хе Чж., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. // *Биомедицинская химия.* - 2016. - Т. 62, №3. - С. 283-289.

16. Натвиг Дж.Б. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика / Натвиг Дж.Б., Перлманн П., Визгель Х. Москва: Медицина. С.185–201.
17. Никифоров Н.Г. Макрофаги и метаболизм липопротеинов в атеросклеротическом поражении / Никифоров Н.Г., Грачев А.Н., Собенин И.А., Орехов А.Н., Кжышковска Ю.Г. // [www.medline.ru](http://www.medline.ru), Патологическая физиология. — 2012. — №13. — С. 900–922.
18. Побожева И.А. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца / Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е., Галкина О.В., Колодина Д.А., Беркович. О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. // Кардиология. – 2020. – Т.60, №3. – С.62-69.
19. Побожева И.А. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца / Побожева И.А., Пантелеева А.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Разгильдина Н.Д., Беляева О.Д., Беркович. О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. // Медицинская генетика. - 2020. - №11. – С. 21-30.
20. Побожева И.А. Адипокины жировой ткани в патогенезе ожирения и ишемической болезни сердца / Побожева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Драчева К.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. // Медицинская генетика. – 2020. – Т.19, №5. С. 60-61.
21. Полякова Е.А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца / Полякова Е.А. // Атеросклероз и дислипидемии – 2022. – Т.46, №1. – С. 47-56.
22. Рыжкова А.И. Десалирированные липопротеины низкой плотности в крови человека / Рыжкова А.И., Карагодин В.П., Сухоруков В.Н., Сазонова М.А., Орехов А.Н. // Clinical Medicine. – 2017. – Т.96. – С. 216–221.

23. Разгильдина Н.Д. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения / Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожьева И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. // Цитология. – 2018. – Т.6, №7. – С. 531-535.
24. Сергиенко И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук — 4-е изд.. — Москва. 2020 — 296 с.
25. Смирнова Л.А. Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий [Текст] / Л. А. Смирнова, З. Б. Хасанова, М. В. Ежов, Т. Ю. Полевая, Ю. Г. Матчин, Ю. Г. Балахонова, И. А. Собенин, А. Ю. Постнов // Клиницист. — 2014. — № 1. — С. 34–41.
26. Танянский, Д. А. Механизмы влияния адипонектина на атерогенез : специальность 03.01.04 «биохимия» : Диссертация на соискание доктора биологических наук / Танянский, Д. А. ; . — Санкт-Петербург, 2020. — 253 с.
27. Танянский Д.А. Молекулярные формы адипонектина: сравнительная оценка взаимосвязи с параметрами углеводного и липидного обмена / Танянский Д.А., Денисенко А.Д. // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 59. № 4. – С. 457 – 466.
28. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? / Шварц В. // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 13–21.
29. Шляхто, Е.В. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [Электронный ресурс] / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради // Национальные клинические рекомендации. — 2017. — Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf).

30. Abazid R.M. Relation Between Epicardial Fat and Subclinical Atherosclerosis in Asymptomatic Individuals / Abazid R.M., Smettei O.A., Kattea M.O., Sayed S., Saqqah H., Widyan A.M., Opolski M.P. // *J Thorac Imaging*. — 2017. — T. 32, № 6. — C. 378–382.
31. Achari A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / Achari A.E., Jain S.K. // *Int J Mol Sci*. — 2017. — V. 18, № 6. — P. 1321.
32. Agra R.M. Adiponectin and p53 mRNA in epicardial and subcutaneous fat from heart failure patients / Agra R.M., Teijeira-Fernández E., Pascual-Figal D, Sánchez-Más J., A. Fernández-Trasancos, José R González-Juanatey, S. Eiras // *Eur J Clin Invest*. — 2014. — V. 44, № 1. — P. 29–37.
33. Alkuraishy H.M. New Insights into the Role of Metformin Effects on Serum Omentin-1 Levels in Acute Myocardial Infarction: Cross-Sectional Study / Alkuraishy H.M., A.I. Al-Gareeb // *Emerg Med Int* . — 2015. — № 2015. — P. 283021.
34. Andersen K. K. Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: a cross-sectional study of 859 Danish school children / Andersen K. K., Frystyk J., Wolthers O.D., Heuck C., Flyvbjerg A. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2007. — V. 92, № 5. — P. 1857-1862.
35. Ansaldo A.M. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases / Ansaldo A.M., Montecucco F., Sahebkar A., Dallegri F., Carbone F. // *Int J Cardiol*. — 2019. — V. 278, № 1. — P. 254-260.
36. Ansari M.A. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis / Ansari M.A., Mohebati M., Poursadegh F., Foroughian M., Shamloo A.S. // *Electron Physician*. — 2018. — V.10, №9. — P.7249–7258.
37. Aprahamian T.R. Flora Sam Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity / Aprahamian T.R. // *Int J Inflamm*. — 2011. — № 2011. — P.376909.
38. Bambace C. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes / Bambace C., Sepe A., Zoico E., Telesca M.,

- Oliosio D., Venturi S., A. Rossi, F. Corzato, S. Faccioli, L. Cominacini, F. Santini, M. Zamboni // *Heart Vessels*. – 2014.– V.29, №1. – P. 42-48.
39. Bezonov E.E. Immunopathology of Atherosclerosis and Related Diseases: Focus on Molecular Biology / Bezonov E.E., Sobenin I.A., Orekhov A.N. // *Int J Mol Science*. – 2021. – №22. – P.4080.
40. Bluher M. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays / Bluher M., Brennan A.M., Kelesidis T., Kratzsch J., Fasshauer M., Kralisch S., Williams C.J., Mantzoros C.S. // *Diabetes Care*. – 2007.– №30. – P. 280–285.
41. Cătoi A.F. Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation / Cătoi A.F, Suciş Ş., Pârvu A.E., Copăescu C., Galea R.F., Buzoianu A.D., Vereşiu I.A., Cătoi C., Pop I.D. // *Clujul Med*. – 2014. – V.87, №1. – P. 19-26.
42. Chan C.C. Inflammation and Immunity: From an Adipocyte's Perspective / Chan C.C. Sanchez-Gurmaches J., Divanovic S., Chan C.C., Damen M., Alarcon P.C. // *J Interferon Cytokine Res*. – 2019. – V.39, №8. – P. 459–471.
43. Chaudhary J. Lipoprotein Drug Delivery Vehicles for Cancer: Rationale and Reason / Chaudhary J., J. Bower, I.R. Corbin // *Int. J. Mol. Sci*. – 2019. – V.20, №24. – P. 6327.
44. Chistiakov D.A. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis / Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. // *J Cell Mol Med*. – 2016. – №20. – P. 17–28.
45. Chistiakov D.A. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology / Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A., Orekhov A.N. // *Atherosclerosis*. – 2017. – №263.– P.361-368.

46. Choi H.M. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases / Choi H.M., Doss H.M., Kim K.S. // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V.21, №4. – P. 1219.
47. Christou G.A. Adiponectin and lipoprotein metabolism / Christou G.A, Kiortsis D.N. // *Obes Rev.* – 2013. – V.14, №12. – P. 939-49.
48. Chu C. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation / Chu C., Lee W., Hsu P., Lee M., Lee H., Chiu C. // *Medicine (Baltimore)* – 2016. – V.95, №11. – e2874.
49. Corbi G. Adiponectin Expression and Genotypes in Italian People with Severe Obesity Undergone a Hypocaloric Diet and Physical Exercise Program / Corbi G., R. Polito, M. L. Monaco, F. Cacciatore, M. Scioli, N. Ferrara, A. Daniele, E. Nigro // *Nutrients.* – 2019. – V.11, №9. – P. 2195.
50. Csige I. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System / Csige I., Ujvárosy D, Szabó Z. // *J Diabetes Res.* – 2018. – №11. – P. 3407306.
51. de Souza Batista C.M. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity / de Souza Batista C.M., Yang R., Lee M., Glynn N.M., Yu D., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Kligman M., Fried S.K., Gong D., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C. // *Diabetes.* – 2007. – V.56, №6. – P.1655-1661.
52. Demina E.P. Neuraminidases 1 and 3 Trigger Atherosclerosis by Desialylating Low-Density Lipoproteins and Increasing Their Uptake by Macrophages / Demina E.P., Smutova V., Pan X., Fougerat A., Guo T., Zou C., Chakraborty R., Snarr B.D., Shiao T.C., Roy R., Orekhov A.N., Miyagi T., Laffargue M., Sheppard D.C., Cairo C.W., Pshezhetsky A.V. // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – №10. – e018756.
53. Denzel M.S. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice / Denzel M.S., M. Scimia, P.M. Zumstein, K. Walsh, P. Ruiz-Lozano, B. Ranscht // *J Clin Invest.* – 2010. – V.120, №12. – P. 4342-52.

54. Douglass E. Epicardial Fat: Pathophysiology and Clinical Significance / Douglass E., Greif S., Frishman W.H. // *Cardiol Rev.* – 2017. – V. 25, №5. – P. 230-235.
55. Du Y. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis / Du Y, Ji Q, Cai L., F. Huang, Y. Lai, Y. Liu, Yu J., Han B., Zhu E., Zhang J., Zhou Y., Wang Z., Zhao Y. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – №15. – P. 90.
56. Duan X.Y. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway / Duan X.Y.; Xie, P.L.; Ma, Y.L.; Tang, S.Y. // *Amino Acids.* – 2011. – №41. – P.1223–1231.
57. Duan Z. Adiponectin receptor agonist AdipoRon attenuates calcification of osteoarthritis chondrocytes by promoting autophagy / Duan Z., Tu C., Liu Q., Li S., Li Y., Xie P., Li Z. // *J Cell Biochem.* – 2020. – №121. – P. 3333–3344.
58. Dusserre E. Differences in mRNA expression of proteins secreted by adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissue / Dusserre E., Moulin P., Vidal H. // *Biochim Biophys Acta.* – 2000. – №1500. – P. 88.
59. Dutour A. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease / Dutour A., Achard V., Sell H., Naour N., Collart F., Gaborit B., Silaghi A., Eckel J., Alessi M., Henegar C., Clément K. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – V. 95, №2. – P. 963-967.
60. Eglit T. Gender differences in serum high-molecular-weight adiponectin levels in metabolic syndrome / Eglit T., Lember M., Ringmets I., Rajasalu T. // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – V. 168, №3. – P. 385-391.
61. Eiras S. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue / Eiras S., Teixeira-Fernández E., Shamagian L., Fernandez A., Vazquez-Boquete A., Gonzalez-Juanatey J.R. // *Cytokine.* – 2008. – V. 43, №2. – P. 174-180.
62. Eroglu S. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease / Eroglu S., Sade L.E.,

- Yildirim A., Bal U., Ozbicer S., Ozgul A.S., Bozbas H., Aydinalp A., Muderrisoglu H. // *Nutr. Metab. Cardiovasc.* – 2009. – V.19, №3. – P.211-7.
63. Fan L.H. Adiponectin may be a biomarker of early atherosclerosis of smokers and decreased by nicotine through KATP channel in adipocytes / Fan LH, He Y, Xu W, Tian H.Y, Zhou Y, Liang Q, Huang X, Huo J.H, Li H.B, Bai L. // *Nutrition.* – 2015. – V. 31, №7-8. – P. 955–958.
64. Fasshauer M. Adipokines in health and disease / Fasshauer M., Blüher M. // *Trends Pharmacol Sci.* – 2015. – V. 36, №7. – P. 461-470.
65. Feijóo-Bandín S. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases / Feijóo-Bandín S., A. Aragón-Herrera, S. Moraña-Fernández, L. Anido-Varela, E. Tarazón, E. Roselló-Lletí, M. Portolés, I. Moscoso, O. Gualillo, J.R. González-Juanatey, F. Lago // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21, №20. – P. 7711.
66. Fracanzani A.L. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Fracanzani A.L., G. Pisano, D. Consonni, S. Tiraboschi, A. Baragetti, C. Bertelli, G.D. Norata, P. Dongiovanni, L. Valenti, L. Grigore, T. Tonella, A. Catapano, S. Fargion // *PLoS One.* – 2016. – V. 11, №9. – P. e0162473.
67. Fruebis J. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice / Fruebis J., T. Tsao, S. Javorschi, D. Ebbets-Reed, M. Ruth, S. Erickson, F.T. Yen, B.E. Bihain, H.F. Lodish // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – V. 98, №4. – P. 2005–2010.
68. Fujishima Y. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis / Fujishima Y., N. Maeda, K. Matsuda, S. Masuda, T. Mori, S. Fukuda, R. Sekimoto, M. Yamaoka, Y. Obata, S. Kita, H. Nishizawa, T. Funahashi, B. Ranscht, I. Shimomura // *FASEB J.* – 2017. – V. 31, №4. – P. 1571-1583.
69. Fuller B. Increased epicardial fat thickness in sudden death from stable coronary artery atherosclerosis/ Fuller B., Garland J., Anne S., Beh R. // *Pathology.* – 2017. – V. 38, N.2 – P.162-166.

70. Furukawa K. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages / Furukawa K., Hori M., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Miyazaki A., Nakayama H., Horiuchi S. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – №317. – P. 831–836.
71. Fuster J. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease / Fuster J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. // *Circ Res.* – 2016. – V.118, №11. – P.1786-1807.
72. Gaborit B. Duet Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? / Gaborit B. C. Sengenès P. Ancel A. Jacquier A. // *Compr Physiol.* – 2017. – V.7, №3. – P.1051-1082.
73. Ghantous C.M. Advances in Cardiovascular Biomarker Discovery / Ghantous C.M., Kamareddine L., Farhat R., Zouein F.A., Mondello S., Kobeissy F., Zeidan A. // *Biomedicines.* – 2020. – V.8, №12. – P.552.
74. Ghoshal K. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity / Ghoshal K., Bhattacharyya M. // *World J Diabetes.* – 2015. – V.6, №1. – P. 151–166.
75. Gimbrone M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / Gimbrone M. A., García-Cardena G. // *Circ Res.* – 2016. – V.118, №4. – P. 620–636.
76. Goldberg R.B. Change in adiponectin explains most of the change in HDL particles induced by lifestyle intervention but not metformin treatment in the Diabetes Prevention Program / Goldberg R.B. Temprosa M., Mele L., Orchard T., Mather K., Bray G., Horton E., Kitabchi A., Krakoff J., Marcovina S., Perreault L., White N. // *Metabolism.* – 2016. – V.65, №5. – P. 764–775.
77. Gordon D.J. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies / Gordon D.J., Rifkind B.M. // *N Engl J Med.* – 1989. – V.321, №19. – P. 1311–1316.
78. Granér M. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in nondiabetic obese men / Granér M., Siren R., Nyman K., Lundbom J., Lundbom J., Hakkarainen

- A., Pentikäinen M.O., Lauerma K., Lundbom N., Adiels M., Nieminen M.S., Taskinen M. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – V.98, №3. – P. 1189-1197.
79. Gu N. Anti-apoptotic and angiogenic effects of intelectin-1 in rat cerebral ischemia / Gu N., Dong Y., Tian Y., Di Z., Liu Z., Chang M., Jia X., Qian Y., Zhang W. // *Brain Res Bull.* – 2017. – №130. – P. 27-35.
80. Hafiane A. The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and metabolism / Hafiane A., Gasbarrino K., Daskalopoulou S.S. // *Metabolism.* – 2019. – №100. – P. 153953.
81. Harada K. Increased expression of the adipocytokine omentin in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients / Harada K, Shibata R, Ouchi N., Tokuda Y., Funakubo H., Suzuki M., Kataoka T., Nagao T., Okumura S., Shinoda N., Kato B., Sakai S, Kato M., Marui N., Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T. // *Atherosclerosis.* – 2016. – №251. – P. 299-304.
82. Hiramatsu-Ito M. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice / Hiramatsu-Ito M., Shibata R., Ohashi K., Uemura Y., Kanemura N., Kambara T., Enomoto T., Yuasa D., Matsuo K., Ito M., Hayakawa S., Ogawa H., Otaka N., Kihara S., Murohara T., Ouchi N. // *Cardiovascular Research.* – 2016. – V.110, №1. – P. 107–117.
83. Hoyda T.D. Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function / Hoyda T.D., Samson W.K., Ferguson A.V. // *Endocrinology.* – 2009. – V.150, №2. – P. 832-840.
84. Huang Z. T-cadherin-mediated cell growth regulation involves G2 phase arrest and requires p21(CIP1/WAF1) expression / Huang Z., Wu Y.L., Hedrick N., Gutmann D.H. // *Mol Cell Biol.* – 2003. – V.23, №2. – P. 566-578.
85. Hug C. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin / Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T., Lodish H.F. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2004. – №101. – P. 10308-10313.
86. Hwang I. Epicardial Adipose Tissue Contributes to the Development of Non-Calcified Coronary Plaque: A 5-Year Computed Tomography Follow-up Study /

- Hwang I., Park H.E., Choi S. // *J Atheroscler Thromb.* – 2017. – V.24, №3. – P. 262-274.
87. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart / Iacobellis G, Corradi D., Sharma A.M. // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2005. – V.2, №10. – P. 536-543.
88. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot / Iacobellis G. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2015. – V.11, №6. – P. 363–371.
89. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart / Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2005. – №10. – P. 536-543.
90. Iacobellis G. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease / Iacobellis G., Pistilli D., Gucciardo M., Leonetti F., Miraldi F., Brancaccio G., Gallo P., Rosaria C., di Gioia T. // *Cytokine.* – 2005. – V.29, №6. – P. 251-255.
91. Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue Adiponectin Expression is Related to Intracoronary Adiponectin Levels / Iacobellis G., Tiziana di Gioia C., Cotesta D., Petramala L., Travaglini C., De Santis V., Vitale D., Tritapepe L., Letizia C. // *Hormone and Metabolic Research.* – 2008. – V. 41, №3. – P. 227-231.
92. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / Ibrahim M.M. // *Obes Rev.* – 2010. – V. 11, №1. – P. 11-18.
93. Illiano M. Adiponectin down-regulates CREB and inhibits proliferation of A549 lung cancer cells / Illiano M., Nigro E., Sapio L., Caiafa I., Spina A., Scudiero O., Bianco A., Esposito S., Mazzeo F., Pedone P.V., Daniele A., Naviglio S. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2017. – №45. – P. 114-120.
94. Isomaa B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L. // *Diabetes Care.* – 2001. – V.24, №4. – P. 683-689.

95. Iwabu M. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 alpha and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1 / Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M., Sato K., Nakagawa T., Funata M., Yamaguchi M., Namiki S., Nakayama R., Tabata M., Ogata H., Kubota N., Takamoto I., Hayashi Y.K., Yamauchi N., Waki H., Fukayama M., Nishino I., Tokuyama K., Ueki K., Oike Y., Ishii S., Hirose K., Shimizu T., Touhara K., Kadowaki T. // *Nature*. – 2010. – №464. – P. 1313-1319.
96. Iwasaki K. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome / Iwasaki K., Urabe N., Kitagawa A., Nagao T. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – V.34, №2. – P. 301-309.
97. Jahangir E. The relationship between obesity and coronary artery disease / Jahangir E., De Schutter A., Lavie C.J. // *Transl Res*. – 2014. – V.164, №4. – P. 336-344.
98. Jonas M.I. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals / Jonas M.I., Kurylowicz A., Bartoszewicz Z., Lisik W., Jonas M., Domienik-Karłowicz J., Puzianowska-Kuznicka M. // *Diabetol Metab Syndr*. – 2017. – №9. – P.95.
99. Karbowska J. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism / Karbowska J., Kochan Z. // *J Physiol Pharmacol*. – 2006. – V.57, №6. – P.103-113.
100. Kataoka Y. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms / Kataoka Y., Shibata R., Ohashi K., Kambara T., Enomoto T., Uemura Y., Ogura Y., Yuasa D., Matsuo K., Nagata T., Oba T., Yasukawa H., Numaguchi Y., Sone T., Murohara T., Ouchi N. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – V.63, №24. – P.2722-2733.
101. Katsiki N. Adiponectin, lipids and atherosclerosis / Katsiki N., Mantzoros C., Mikhailidis D.P. // *Curr Opin Lipidol*. – 2017. – V.28, №4. – P. 347-354.
102. Katsiki N. High-density lipoprotein, vascular risk, cancer and infection: a case of quantity and quality? / Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. // *Curr Med Chem*. – 2014. – V.21, №25. – P. 2917-2926.

103. Katta N. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging / Katta N., Loethen T., Lavie C.J., Alpert M.A. // *Current Problems in Cardiology*. – 2021.– V.46, №3.– P. 100655.
104. Kazama K. A novel adipocytokine, omentin, inhibits agonists-induced increases of blood pressure in rats / Kazama K., M. Okada Y., Yamawaki H.H. // *J Vet Med Sci*. – 2013.– V.75, №8.– P. 1029-1034.
105. Kazama, K. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- $\alpha$ -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells / Kazama K., Usui T., Okada M., Hara Y., Yamawaki H. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2012.– №686.– P. 116–123.
106. Khoramipour K. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition / Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N.M., Bragazzi N.L. // *Nutrients*. – 2021.– V.13, №4.– P. 1180.
107. Kim A.Y. Adiponectin Represses Colon Cancer Cell Proliferation via AdipoR1- and -R2-Mediated AMPK Activation / Kim A.Y., Lee Y.S., Kim K.H., Lee J.H., Lee H.K., Jang S., Kim S., Lee G.Y., Lee J., Jung S., Chung H.Y., Jeong S., Kim J.B. // *Mol Endocrinol*. – 2010. – №24.– P. 1441–1452.
108. Kim J.A. Newly Discovered Adipokines: Pathophysiological Link Between Obesity and Cardiometabolic Disorders / Kim J.A., Choi K.M. // *Front Physiol*. – 2020. – №11.– P. 568800.
109. Kimura T. Mechanism and Role of High Density Lipoprotein-induced Activation of AMP-activated Protein Kinase in Endothelial Cells / Kimura T., H. Tomura, K. Sato, M. Ito, I. Matsuoka, D. Im, A. Kuwabara, C. Mogi, H. Itoh, H. Kurose, M. Murakami, F. Okajima // *J Biol Chem*. – 2010. – V.285, №7.– P. 4387-4397.
110. Kizer J.R. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults / Kizer J.R., Benkeser D., Arnold A.M., Djousse L., Zieman S.J., Mukamal K.J. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – V.98, №1. – P.255–263.

111. Klop B. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets / Klop B., Willem J., Elte F., Cabezas M.C. // *Nutrients*. – 2013. – V.5, №4. – P. 1218–1240.
112. Kocijancic M. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients / Kocijancic M., Cubranic Z., Vujcic B., Racki S., Dvornik S., Zaputovic L. // *Int Urol Nephrol*. – 2016. – V.48, №7. – P. 1145-1154.
113. Koelwyn G.J. Regulation of Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis / Koelwyn G.J., Corr E.M., Erbay E., Moore K.J. // *Nat Immunol*. – 2018. – V.19, №6. – P. 526–537.
114. Kumada M. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages / Kumada M., Kihara S., Ouchi N., Kobayashi H., Okamoto Y., Ohashi K., Maeda K., Nagaretani H., Kishida K., Maeda N., Nagasawa A., Funahashi T., Matsuzawa Y. // *Circulation*. – 2004. – V.109, №17. – P. 2046-2049.
115. Lau W.B. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease / Lau W.B., Ohashi K., Wang Y., Ogawa H., Murohara T., Ma X., Ouchi N. // *Circ J*. – 2017. – V.81, №7. – P. 920-928.
116. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A., Gautier I., Laloux B., Boutouyrie P. // *Stroke*. – 2003. – V.34, №5. – P. 1203-1206.
117. Lee T.H. (2021) AdipoRon Treatment Induces a Dose-Dependent Response in Adult Hippocampal Neurogenesis / Lee T.H., Christie B.R., van Praag H., Lin K., Ming-Fai Siu P., Xu A., So K., Yau S. // *Int J Mol Sci*. – 2021. – №22. – P. 2068.
118. Li S. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Li S., Shin H.J., Ding E.L., van Dam R.M. // *JAMA*. – 2009.– V. 302.– P. 179-188.
119. Li X. Adiponectin and peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in subcutaneous and omental adipose tissue in children / Li X.,

- Lindquist S., Angsten G., Yi J., Olsson T., Hernell O. // *Acta Paediatr.* – 2008.– V. 97, №5.– P. 630-635.
120. Lia H. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis / Lia H., Yub X.H., Ouc X., Ouyangd X.P., Tang C.K. // *Prog Lipid Res.* – 2021.– №83.– P. 101109.
121. Liang B. Adiponectin upregulates ABCA1 expression through liver X receptor alpha signaling pathway in RAW 264.7 macrophages / Liang B., Wang X., Guo X., Yang Z., Bai R., Liu M., Xiao C., Bian Y. // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015.– №8.– P. 450–457.
122. Libby P. Atherosclerosis / Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S., Tokgözoğlu L., Lewis E.F. // *Nat Rev Dis Primers.* – 2019. – V.5, №1.– P. 56.
123. Libby P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease / Libby P., Theroux P. // *Circulation.* – 2005. – №111.– P. 3481–3488.
124. Liberale L. The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis / Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Matteo C., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. // *Current Atherosclerosis.* – 2017. – №19. – P.10.
125. Lihn A.S. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects / Lihn A.S., Bruun J.M., He G., Pedersen S.B., Jensen P.F., Richelsen B. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2004. – V.219, №1-2. – P. 9-15.
126. Lin S. Omentin-1: Protective impact on ischemic stroke via ameliorating atherosclerosis / Lin S., Xin Li, J. Zhang, Y. Zhang // *Clinica Chimica Acta.* – 2021. – №517. – P. 31-40.
127. Litvinova L. Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome / Litvinova L., Atochin D., Vasilenko M., Fattakhov N., Zatolokin P., Vaysbeyn I., Kirienkova E. // *Diabetology & Metabolic Syndrome* – 2014. – №6. – P. 137.
128. Liu L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis Cellular and Molecular Life Sciences / Liu L., Shi Z., Ji X., Zhang W., Luan J., Zahr T., Qiang L. // *Cell Mol Life Sci.* – 2022. – V. 79, №5. – P. 272.

129. Liu M. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function / Liu M., Liu F. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V.28, №1. – P.25-31.
130. Liu P.Y. Androgens and Cardiovascular Disease / Liu P.Y., Death A.K., Handelsman D.J. // *Endocrine Reviews.* – 2003. – V.24, №3. – P. 313–340.
131. Lovren F., Teoh H., S. Verma Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights *Can J Cardiol.* – 2015. – V.31, №2. – P. 177-183.
132. Lu C. Association between epicardial adipose tissue and adverse outcomes in coronary heart disease patients with percutaneous coronary intervention / Lu C., Jia H., Wang Z. // *Biosci Rep.* – 2019. – V. 39, №5. – P. 2547-2556.
133. Luo N. Macrophage Adiponectin Expression Improves Insulin Sensitivity and Protects Against Inflammation and Atherosclerosis / Luo N., Liu J., Chung B.H., Yang Q., R.L. Klein, W. T. Garvey, Y. Fu // *Diabetes.* – 2010. – V.59, №4. – P. 791-799.
134. Luque-Ramírez M. Sexual dimorphism in adipose tissue function as evidenced by circulating adipokine concentrations in the fasting state and after an oral glucose challenge / Luque-Ramírez M., Martínez-García M.Á., Montes-Nieto R., Fernández-Durán E., Insenser M., Alpañés M., Escobar-Morreale H.F. // *Hum Reprod.* – 2013. – V.28, №7. – P. 1908-1918.
135. Ma W. Adiponectin, and Changes in Cardiometabolic Risk in the 2-Year POUNDS Lost Trial / Ma W., Huang T., Zheng Y., Wang M., Bray G.A., Sacks F.M., Qi L. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – V.101, №6. – P. 2415–2422.
136. Maghsoudi Z. The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents / Maghsoudi Z., Kelishadi R., Hosseinzadeh-Attar M. J. // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2016. – V.10, №2. – P. 43-46.
137. Mallardo M. AdipoRon negatively regulates proliferation and migration of ARPE-19 human retinal pigment epithelial cells / Mallardo M., Costagliola C., Nigro E., Daniele A. // *Peptides.* – 2021. – №146. – P. 170676.

138. Mancuso P. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis / Mancuso P., Bouchard B. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. — 2019. — №10. — P. 137.
139. Piché M. Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism / Piché M., Poirier P. // *Expert Rev Endocrinol Metab*. — 2018. — V. 13, № 4. — P. 213-221.
140. Marso S.P. Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in nondiabetic coronary arteries. / Marso S.P, Mehta S.K, Frutkin A, House J.A, McCrary J.R, Kulkarni K.R // *Diabetes Care*. — 2008. — V. 5, №31. — P. 989–994.
141. Matsuura F. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver / Matsuura F., Hiroyuki O., Masahiro K., Jose C. // *Biochem Biophys Res Commun*. —2007. — V. 358, № 13 – P. 1091-1095.
142. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. / Matsuzawa Y. // *Atherosclerosis Supplements*. – 2005. –V. 6, № 2 – P. 7–14.
143. Mazurek T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators/ Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J., Diehl J., Arafat H., Sarov-Blat L., O'Brien S., Keiper A., Johnson A., Martin J., // *Circulation*. — 2003. — V. 108, № 20. — P. 2460-2466.
144. McGill H.C. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men / McGill H.C., McMahan C.A., Herderick E.E., Zieske A.W., Malcom G.T., Tracy R.E., Strong J.P. // *Circulation*. — 2002. — V. 105, № 23. — P. 2712-2718.
145. Mendis S. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2011 / Mendis S. Puska P., Norrving B. – World Health Organization, 2013. – 155p.
146. Messaggio F. Adiponectin receptor agonists inhibit leptin induced pSTAT3 and in vivo pancreatic tumor growth / Messaggio F., Mendonsa A.M.,

- Castellanos J., Nagathihalli N.S., Gorden L., Merchant N.B., VanSaun M.N. // *Oncotarget*. — 2017. — № 8. — P. 85378–85391.
147. Miller Y.I. Toll-like Receptor-4 and Lipoprotein Accumulation in Macrophages / Miller Y.I., Choi S., Fang L., Harkewicz R. // *Trends Cardiovasc Med*. — 2009. — №19. — P. 227–232.
148. Miroshnikova V.V. ABCA1 and ABCG1 DNA methylation in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease / Miroshnikova V.V., Panteleeva A.A., Pobozeva I.A., Razgildina N.D., Polyakova E.A., Markov A.V., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I., Nazarenko M.S., Puzyrev V.P., Pchelina S.N. // *BMC Cardiovasc. Disord*. — 2021. — №21. — P. 566.
149. Mishchenko E.L. Mechanosensitive molecular interactions in atherogenic regions of the arteries: development of atherosclerosis / Mishchenko E.L., Mishchenko A.M., Ivanisenko V.A. // *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii*. — 2021. — №251. — P. 552–561.
150. Moreno-Navarrete J.M. Circulating omentin concentration increases after weight loss / Moreno-Navarrete J.M., Catalán V., Ortega F., Gómez-Ambrosi J., Ricart W., Frühbeck G., Fernández-Real J.M. // *Nutr Metab (Lond)*. — 2010. — №7. — P. 27.
151. Motoshima H. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone / Motoshima H., Wu X., Sinha M.K., Hardy V.E., Rosato E.L., Barbot D.J., Rosato F.E., Goldstein B.J. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2002. — №87. — P. 5662–5667.
152. Mulya A. Brown and Beige Adipose Tissue / Mulya A., Kirwan J.P. // *Endocrinol Metab Clin North Am*. — 2016. — V.45, №3. — P. 605–621.
153. Naghavi M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I / Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J., Badimon J.J., Stefanadis C., Moreno P., Pasterkamp G., Fayad Z., Stone P.H., Waxman S., Raggi P., Madjid M., Zarrabi A., Burke A., Yuan C., Fitzgerald P.J., Siscovick D.S., de Korte C.L.,

- Aikawa M., Airaksinen K.E.J., Assmann G., Becker C.R., Chesebro J.H., Farb A., Galis Z. S., Jackson C., Jang I.K., Koenig W., Lodder R.A., March K., Demirovic J., Navab M., Priori S.G., Rekhter M.D., Bahr R., Grundy S.M., Mehran R., Colombo A., Boerwinkle E., Ballantyne C., Jr W.I., Schwartz R.S., Vogel R., Serruys P.W., Hansson G.K., Faxon D.P., Kaul S., Drexler H., Greenland P., Muller J.E., Virmani R., Ridker P.M., Zipes D.P., Shah P.K., Willerson J.T. // *Circulation*. — 2003. — V.108, №14. — P. 1664-1672.
154. Nagy E. Clinical importance of epicardial adipose tissue / Nagy E., Jermendy A.L., Merkely B., Maurovich-Horvat P. // *Arch Med Sci*. — 2017. — V.13, №4.— P. 864-874.
155. Nigro E. AdipoRon and Other Adiponectin Receptor Agonists as Potential Candidates in Cancer Treatments / Nigro E., Daniele A., Salzillo A., Ragone A., Naviglio S., Sapio L. // *Int J Mol Sci*. — 2021. —№22.— P. 5569.
156. Nigro E. Adiponectin and leptin exert antagonizing effects on proliferation and motility of papillary thyroid cancer cell lines / Nigro E., Orlandella F.M., Polito R., Mariniello R.M., Monaco M.L., Mallardo M., De Stefano A.E., Iervolino P.L.C., Salvatore G., Daniele A. // *J Physiol Biochem*. — 2021. —№77.— P. 237–248.
157. Nigro E. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  toxicity through AdipoR1 / Nigro E., Scudiero O., Sarnataro D., Mazzearella G., Sofia M., Bianco A., Daniele A. // *Int J Biochem Cell Biol*. — 2013. —№45. — P. 1145–1153.
158. Nakashima R. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans / Nakashima R., Kamei N., Yamane K., Nakanishi S., Nakashima A., Kohno N. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2006. —№91.— P. 3873–3877.
159. Obata Y. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release / Obata Y., Kita S., Koyama Y., Fukuda S., Takeda H., Takahashi M., Fujishima Y., Nagao H., Masuda S., Tanaka Y., Nakamura Y., Nishizawa H., Funahashi T., Ranscht B., Izumi Y.,

- Bamba T., Fukusaki E., Hanayama R., Shimada S., Maeda N., Shimomura I. // *JCI Insight*. – 2018. – V.3, №8. – P. 99680.
160. Ogorodnikova A.D. High-molecular-weight adiponectin and incident ischemic stroke in postmenopausal women / Ogorodnikova A.D., Wassertheil-Smoller S., Mancuso P., Sowers M.R., Rajpathak S.N., Allison M.A., Baird A.E., Rodriguez B., Wildman R.P. // *Stroke*. – 2010. – №41. – P. 1376–1381.
161. Ohashi K. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype / Ohashi K., Parker J.L., Ouchi N., Higuchi A., Vita J.A., Gokce N., Pedersen A.A., Kalthoff C., Tullin S., Sams A., Summer R., Walsh K. // *J Biol Chem*. – 2010. – V.285, №9. – P. 6153-6160.
162. Okada-Iwabu M. (2015) Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity / Okada-Iwabu M., Iwabu M., Ueki K., Yamauchi T., Kadowaki T. // *Diabetes Metab J*. – 2015. – №39. – P. 363–372.
163. Okada-Iwabu M. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M., Honma T., Hamagami K., Matsuda K., Yamaguchi M., Tanabe H., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Ogata H., Tokuyama K., Ueki K., Nagano T., Tanaka A., Yokoyama S., Kadowaki T. // *Nature*. – 2013. – V.503, №7477. – P. 493-499.
164. Okamoto Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H. // *Circulation*. – 2002. – V.106, №22. – P. 2767–2770.
165. Onur I. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women / Onur I., Oz F., Yildiz S., Oflaz H., Sigirci S., Elitok A., Pilten S., Karaayvaz E.B., Cizgici A.Y., Kaya M.G., Onur S.T., Sahin I., Dinckal H.M. // *Angiology*. – 2014. – V.65, №10. – P. 896-900.
166. Otsuka F. Plasma Adiponectin Levels Are Associated With Coronary Lesion Complexity in Men With Coronary Artery Disease / Otsuka F., Sugiyama S., Kojima S., Maruyoshi H., Funahashi T., Matsui K., Sakamoto T., Yoshimura M.,

- Kimura K., Umemura S., Ogawa H. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V.48, №6. – P. 1155-1162.
167. Ouchi N. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages / Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Nishida M., Matsuyama A., Okamoto Y., Ishigami M., Kuriyama H., Kishida K., Nishizawa H., Hotta K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y. // *Circulation.* – 2001. – V.103, №8. – P. 1057–1063.
168. Ouimet M. HDL and Reverse Cholesterol Transport: Basic Mechanisms and their Roles in Vascular Health and Disease / Ouimet M., Barrett T.J., Fisher E.A. // *Circ Res.* – 2019. – V.124, №10. – P. 1505–1518.
169. Pan H. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes / Pan H., Guo L., Li Q. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – V.88, №1. – P. 29-33.
170. Parida S. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease / Parida S., Siddharth S., Sharma D. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – №20. – P. 2519.
171. Patel J.V. Circulating serum adiponectin levels in patients with coronary artery disease: relationship to atherosclerotic burden and cardiac function / Patel J.V., Abraheem A., Dotsenko O., Creamer J., Gunning M., Hughes E.A., Lip G.Y. // *J Intern Med.* – 2008. – V.264, №6. – P. 593–598.
172. Payne G.A. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease / Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. // *Br J Pharmacol.* – 2012. – V.165, №3. – P. 659-669.
173. Pischon T. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women / Pischon T., Hu F.B., Girman C.J., Rifai N., Manson J.E., Rexrode K.M., Rimm E.B. // *Atherosclerosis.* – 2011. – V. 219. – P. 322–329.

174. Poirier P. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J. S., Pi-Sunyer F.X., Eckel R.H. // *Circulation*. – 2006.– V. 113, №6. – P. 898-918.
175. Rahmani A. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease / Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020.– V.20, №1. – P. 474.
176. Ramzan A.A. Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Induces Apoptotic Cell Death and Suppresses Proliferation in Human Ovarian Cancer Cells / Ramzan A.A., Bitler B.G., Hicks D., Barner K., Qamar L., Behbakht K., Powell T., Jansson T., Wilson H. // *Mol. Cell Biochem*. – 2019.– №461. – P. 37–46.
177. Remmeriea A. Scott Macrophages and lipid metabolism / Remmeriea A., Charlotte L. // *Cell Immunol*. – 2018.– №330. – P. 27–42.
178. Reyes-Farias M. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging / Reyes-Farias M., Fos-Domenech J., Serra D., Herrero L., Sánchez-Infantes D. // *Biochem Pharmacol*. – 2021. – №192. – P. 114723.
179. Roy B. Tissue-specific role and associated downstream signaling pathways of adiponectin / Roy B., Palaniyandi S.S. // *Cell Biosci*. – 2021. – №11. – P.77.
180. Ruan H. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues / Ruan H., Dong L.Q. // *J Mol Cell Biol*. – 2016.– V.8, №2. – P. 101–109.
181. Rutkowski J.M. Isolation and quantitation of adiponectin higher order complexes / Rutkowski J.M., Scherer P.E. // *Methods Enzymol*. – 2014.– V. 537.– P.243-59.
182. Sadashiv. Adiponectin mRNA in adipose tissue and its association with metabolic risk factors in postmenopausal obese women / Sadashiv., Tiwari S.,

- Paul B.N., Kumar S., Chandra A., Dhananjai S., Negi M.P.S. // *Hormones (Athens)*. – 2013. – V.12, №1. – P.119-127.
183. Sade L.E. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries / Sade L.E., Eroglu S., Bozbaş H., Ozbiçer S., Hayran M., Haberal A., Müderrisoğlu H. // *Atherosclerosis*. – 2009. – V.204, №2. – P. 580-585.
184. Saely C.H. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis / Saely C.H., Leihner A., Muendlein A., Vonbank A., Rein P., Geiger K., Malin C., Drexel H. // *Atherosclerosis*. – 2015. – №244. – P. 38–43.
185. Saleh M. Understanding myocardial infarction / Saleh M, Ambrose J.A. // *F1000Res*. – 2018. – №7. – P. 1378.
186. Salvator H. Adiponectin Inhibits the Production of TNF- $\alpha$ , IL-6 and Chemokines by Human Lung Macrophages / Salvator H., Grassin-Delyle S., Brollo M., Couderc L., Abrial C., Victoni T., Naline E., Devillier P. // *Front Pharmacol*. – 2021. – №12. – P. 718929.
187. Sato F. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases / Sato F., Maeda N., Yamada T., Namazui H. et al. // – 2018. – V.82, №2. – P. 502-508.
188. Schwartz G.G. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome / Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., Ballantyne C.M., Barter P.J., Brumm J., Chaitman B.R., Holme I.M., Kallend D., Leiter L.A., Leitersdorf E., McMurray J.J.V., Mundl H., Nicholls S.J., Shah P.K., Tardif J.-C., Wright R.S. // *N Engl J Med*. – 2012. – V.367, №22. – P. 2089-2099.
189. Severino P. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction / Severino P., D'Amato A., Pucci M., Infusino F., Adamo F., Birtolo L.I., Netti L., Montefusco G., Chimenti C., Lavalle C., Maestrini V., Mancone M., Chilian W.M., Fedele F. // *Int J Mol Sci*. – 2020. – V.21, №21. – P. 8118.

190. Shabalala S.C. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling / Shabalala S.C., Dlodla P.V., Mabasa L., Kappo A.P., Basson A.K., Pfeiffer C., Johnson R. // *Biomed Pharmacother.* – 2020. –V.21, №131. – P. 110785.
191. Shang F.J. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome / Shang F.J., Wang J.P., Liu X.T., Zheng Q., Xue Y., Wang B., Zhao L. // *Biomarkers.* – 2011. –V.16, №8. – P. 657-662.
192. Shargorodsky M. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? / Shargorodsky M., Boaz M., Goldberg Y., Matas Z., Gavish D., Fux A., Wolfson N. // *Int J Obes (Lond).* – 2009. –V.35, №5. – P. 553–558.
193. Sharma B. Coronary Artery Development: Progenitor Cells and Differentiation Pathways / Sharma B., Chang A., Red-Horse K. // *Annu Rev Physiol.* – 2017. –№79. – P. 1-19.
194. Shemiakova T. Mitochondrial Dysfunction and DNA Damage in the Context of Pathogenesis of Atherosclerosis / Shemiakova T., Ivanova E., Grechko A.V., Gerasimova E.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N. // *Biomedicines.* – 2020. –V.8, №6. – P. 166.
195. Shemiakova T. Atherosclerosis as Mitochondriopathy: Repositioning the Disease to Help Finding New Therapies / Shemiakova T., Ivanova E., Wu W.K., Kirichenko T.V., Starodubova A.V., Orekhov A.N. // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. –№8. – P. 660473.
196. Shepherd J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia / Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J. // *Atheroscler Suppl.* – 2004. –V.5, №3. – P. 91-97.
197. Shibata R. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men / Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R., Takahashi R., Takeshita K., Kataoka Y.,

- Ohashi K., Ikeda N., Kihara S., Murohara T. // *Atherosclerosis*. – 2011. – V.219, №2. – P.811-814.
198. Shibata R. The role of adipokines in cardiovascular disease / Shibata R., Ouchi N., Ohashi K., Murohara T. // *J Cardiol*. – V.70, №4. – P.329-334.
199. Shibata R. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men / Shibata R., Takahashi R., Kataoka Y., Ohashi K., Ikeda N., Kihara S., Murohara T., Ouchi N. // *Hypertens Res*. – 2011. – V.34, №12. – P. 1309-1312.
200. Shimabukuro M. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis / Shimabukuro M., Hirata Y., Tabata M., Dagvasumberel M., Sato H., Kurobe H., Fukuda D., Soeki T., Kitagawa T., Takanashi S., Sata M. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2013. – V.33, №5. – P. 1077-1084.
201. Smékal A. Plasma levels and leucocyte RNA expression of adipokines in young patients with coronary artery disease, in metabolic syndrome and healthy controls / Smékal A., Václavík J., Stejskal D., Benešová K., Jarkovský J., Svobodová G., Richterová R., Švesták M., Táborský M. // *Cytokine*. – 2019. – №122. – P. 154017.
202. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation / Smith U. // *J Clin Invest*. – 2015. – V.125, №5. – P. 1790-1792.
203. Tachibana M. Measurement of epicardial fat thickness by transthoracic echocardiography for predicting high-risk coronary artery plaques / Tachibana M., Miyoshi T., Osawa K., Toh N., Oe H., Nakamura K., Naito T., Sato S., Kanazawa S., Ito H. // *Heart and Vessels*. – 2016. – V. 31, №11. – P. 1758-1766.
204. Takao N. The relationship between changes in serum myostatin and adiponectin levels in patients with obesity undergoing a weight loss program / Takao N., Kurose S., Miyauchi T., Onishi K., Tamanoi A., Tsuyuguchi R., Fujii A., Yoshiuchi S., Takahashi K., Tsutsumi H., Kimura Y. // *BMC Endocr Disord*. – 2021. – №21. – P. 147.

205. Takemura Y. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies / Takemura Y., Ouchi N., Shibata R., Arahamian T., Kirber M.T., Summer R.S., Kihara S., Walsh K. // *J Clin Invest.* – 2007. – V.117, №2. – P. 375-386.
206. Takeuchi T. Expression of T-cadherin (CDH13, H-Cadherin) in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells / Takeuchi T., Misaki A., Liang S.B., Tachibana A., Hayashi N., Sonobe H., Ohtsuki Y. // *J Neurochem.* – 2000. – V.74, №4. – P. 1489-1497.
207. Takeuchi T. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease / Takeuchi T., Adachi Y., Ohtsuki Y., Furihata M. // *Med Mol Morphol.* – 2007. – V.40, №3. – P. 115-120.
208. Thaxton C.S. Cormode Lipoproteins and lipoprotein mimetics for imaging and drug delivery / Thaxton C.S., Rink J.S., Naha P.C. // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – №106. – P. 116-131.
209. Tian L. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 Signaling Axis Suppresses Human Foam Cell Formation; Differential Ability of AdipoR1 and AdipoR2 to Regulate Inflammatory Cytokine Responses / Tian L., Luo N., Zhu X., Chung B., Garvey W.T., Fu Y. // *Atherosclerosis.* – 2012. – V. 221, №1. – P. 66–75.
210. Toczylowski K. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern / Toczylowski K., Hirnle T., Harasiuk D., Zabielski P., Lewczuk A., Dmitruk I., Ksiazek M., Sulik A., Gorski J., Chabowski A., Baranowski M. // *Transl. Med.* – 2019. – V. 17, №1. – P.310.
211. Tsubakio-Yamamoto K. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages / Tsubakio-Yamamoto K., Matsuura F., Koseki M., Oku H., Sandoval J.C., Inagaki M., Nakatani K., Nakaoka H., Kawase R., Yuasa-Kawase M., Masuda D., Ohama T., Maeda N., Nakagawa-Toyama Y., Ishigami M., Nishida M., Kihara S., Shimomura I., Yamashita S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – №375. – P. 390–394.

212. Turer A.T. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications / Turer A.T., Scherer P.E. // *Diabetologia*. – 2012. – V.55, №9. – P. 2319-2326.
213. Tuttolomondo A. Arterial stiffness indexes in acute ischemic stroke: relationship with stroke subtype / Tuttolomondo A., Di Sciacca R., Di Raimondo D., Serio A., D'Aguzzo G., Pinto A., Licata G. // *Atherosclerosis*. – 2010. – V.211, №1. – P. 187-194.
214. van Stijn C. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response / van Stijn C., Kim J., Lusic A.J., Barish G.D., Tangirala R.K. // *FASEB J*. – 2015. – V.29, №2. – P. 636-649.
215. Villarreal-Molina M.T. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects / Villarreal-Molina M.T., Antuna-Puente B. // *Biochimie*. – 2012.– V.94, №10. – P. 2143-2149.
216. von Eynatten M. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease / von Eynatten M., Hamann A., Twardella D., Nawroth P.P., Brenner H., Rothenbacher D. // *Clin Chem*. – 2006.– V.52, №5. – P. 853–859.
217. Vu A. Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease / Vu A., Sidhom M.S., Bredbeck B.C., Kosmiski L.A., Aquilante C.L. // *Diabetol Metab Syndr*. – 2014.– V.6, №1. – P. 4.
218. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / Wajchenberg B.L. // *Endocr Rev*. – 2000.– №21. – P. 679– 738.
219. Waki H. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin / Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Uchida S., Kita S., Hara K., Hada Y., Vasseur

- F., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T. // *J Biol Chem.* – 2003. – V.278, №41. – P. 40352-63.
220. Wang S. Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Inhibits the Proliferation of Myeloma Cells via the AMPK/Autophagy Pathway / Wang S., Wang C., Wang W., Hao Q., Liu Y. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2020. – №28. – P. 171–176.
221. Wang Y. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications / Wang Y., Lam K.S.L., Yau M., Xu A., Wang Y., Yau M., Xu A. // *Biochem J.* – 2008. – V.409, №3. – P. 623-633.
222. Watanabe K. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis / Watanabe K., Watanabe R., Konii H., Shirai R., Sato K., Matsuyama T., Ishibashi-Ueda H., Koba S., Kobayashi Y., Hirano T., Watanabe T. // *Cardiovasc Res.* – 2016. – V.110, №1. – P. 118-128.
223. Watanabe T. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation / Watanabe T., Watanabe-Kominato K., Takahashi Y., Kojima M., Watanabe R. // *Compr Physiol.* – 2017. – V.7, №3. – P. 765-781.
224. White U. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease / White U., Ravussin E. // *Diabetologia.* – 2019. – V.62, №1. – P. 17-23.
225. Wu, S.S. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway / Wu S.S., Liang Q.H., Liu Y., Cui R.R., Yuan, L.Q., Liao E.Y. // *Int. J. Endocrinol.* – 2013. – №2013 – P. 368970.
226. Xie H. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression / Xie H., Xie P.L., Wu X.P., Chen S.M., Zhou H.D., Yuan L.Q., Sheng Z.F., Tang S.Y., Luo X.H., Liao E.Y. // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – №92. – P. 296–306.
227. Yamauchi T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work / Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kadowaki T. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – V.28, №1. – P. 15-23.

228. Yamauchi T. Adiponectin Receptor as a Key Player in Healthy Longevity and Obesity-Related Diseases / Yamauchi T., Kadowaki T. // *Cell Metab.* – 2013. – V.17, №2. – P. 185-196.
229. Yamauchi T., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A. // *Nature.* – 2003. – V.423, №6941. – P. 762-769.
230. Yamawaki H. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells / Yamawaki H., Kuramoto J., Kameshima S., Usui T., Okada M., Hara Y. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2011. – V.408, №2. – P. 339-343.
231. Yang R. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action / Yang R., Lee M., Hu H., Pray J., Wu H., Hansen B.C., Shuldiner A.R., Fried S.K., McLenithan J.C., Gong D. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2006. – V.290, №6. – P. 1253-1261.
232. Yoon J. Adiponectin Provides Additional Information to Conventional Cardiovascular Risk Factors for Assessing the Risk of Atherosclerosis in Both Genders / Yoon J., Kim S., Choi H., Choi S., Cha S., Koh S., Kang H., Ahn S.V. // *PLoS One.* – 2013. – V.8, №10. – P. 75535.
233. Yu X. Foam cells in atherosclerosis / Yu X., Fu C., Zhang D., Yin K., Tang C. // *Clinica Chimica Acta.* – 2013. – №424. – P. 245–252.
234. Yusuf S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. // *Lancet.* – 2004. – V.364, №9438. – P. 937-952.
235. Zhang T. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis / Zhang T., Chen J., Tang X., Luo Q., Xu D., Yu B. // *Lipids Health Dis.* – 2019. – №18. – P. 223.

236. Zhang Y. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings / Zhang Y., Zhao J., Li R., Lau W.B., Yuan Y., Liang B., Li R., Gao E., Koch W.J., Ma X., Wang Y. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2015. – V.309, №3. – P. 275–282.
237. Zhong X. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease / Zhong X., Zhang H., Tan H., Zhou Y., Liu F., Chen F., Shang D. // *Acta Pharmacol Sin.* – 2011. – V.32, №7. – P. 873-878.
238. Zhong X. Omentin inhibits TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- $\kappa$ B pathway / Zhong X., Li X., Liu F., Tan H., Shang D. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – №425. – P. 401–406.
239. Zhou J.P. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation / Zhou J.P., Tong X.Y., Zhu L.P., Luo J., Luo Y., Bai Y., Li C., Zhang G. // *J Atheroscler Thromb.* – 2017. – V.24, №9. – P. 940-948.
240. Zhou Y. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease / Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – №10. – P. 2.
241. Zhou Y. Omentin-A Novel Adipokine in Respiratory Diseases / Zhou Y., Zhang B., Hao C., Huang X., Li X., Huang Y., Luo Z. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – V. 19. №1. – P. 73.
242. Zhou Y. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease / Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011 – №10. – P. 2.
243. Zoccali C. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease/ Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Parlongo S., Malatino L., Bonanno G. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002 – V. 13. – P. 134-141.