



УДК 616.1 : 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-68-79

ЭКСПРЕССИЯ АДИПОНЕКТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПЕРИКРОНАРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ю.А. Дылева¹, Е.Е. Горбатовская^{1,2}, С.Е. Долматова^{1,2}, А.Б. Нишонов¹, Е.В. Фанаскова¹,
О.В. Груздева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• Многочисленные исследования подтверждают роль адипонектина в патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Клинические данные свидетельствуют об ассоциации низкого уровня адипонектина в сыворотке крови лиц с ишемической болезнью сердца и повышенным риском атеросклероза. Недостаток данных об экспрессии высокомолекулярной формы адипонектина и его рецепторов в эпикардиальной и перикоронарной жировой ткани подчеркивает необходимость дальнейших исследований для понимания их роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель	Оценить особенности экспрессии общего адипонектина (АН), его высокомолекулярной формы адипонектина и его в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и перикоронарной жировой ткани (ПКЖТ) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
Материалы и методы	В исследование были включены 156 пациентов со стабильной ИБС и 120 пациентов с дегенеративными неревматическими пороками клапанов сердца. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. Во время оперативного вмешательства были получены 3–5 г образцов подкожной жировой ткани (ПЖТ), ЭЖТ и ПКЖТ. Экспрессию гена адипонектина (<i>ADIPOQ</i>) определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Концентрацию общего, высокомолекулярного АН и его рецепторов определяли методом иммуноферментного анализа согласно протоколам производителей.
Результаты	Пациенты с атеросклерозом коронарных артерий имели низкий уровень мРНК <i>ADIPOQ</i> , низкое содержание общего АН и рецептора AdipoR1 в культуре адипоцитов ЭЖТ в сравнении с адипоцитами ПЖТ и группой лиц с приобретенными пороками сердца. Уровень высокомолекулярного АН и AdipoR2 был минимальным в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ, которые были выше среди лиц с приобретенными пороками сердца. Тяжелое и крайне тяжелое поражение коронарных артерий было ассоциировано с низкой экспрессией мРНК <i>ADIPOQ</i> , низким содержанием высокомолекулярного АН в ЭЖТ и ПКЖТ и дефицитом AdipoR2 в ЭЖТ.
Заключение	Атеросклероз коронарных артерий характеризуется дефицитом высокомолекулярного АН и рецепторов к АН не только в адипоцитах ЭЖТ, но и ПКЖТ. Снижение уровня секреции высокомолекулярного АН в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ, а также экспрессии AdipoR2 в ЭЖТ ассоциировано с более тяжелым поражением коронарного русла.
Ключевые слова	Ключевые слова: Высокомолекулярный адипонектин • Рецептор к адипонектину • Эпикардиальная жировая ткань • Атеросклероз

Поступила в редакцию: 25.07.2025; поступила после доработки: 30.08.2025; принята к печати: 12.09.2025

Для корреспонденции: Юлия Александровна Дылева, dyleva87@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Julia A. Dyleva, dyleva87@yandex.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

EXPRESSION OF ADIPONECTIN AND ITS RECEPTORS IN ADIPOSE TISSUE OF EPICARDIAL AND PERICORONARY LOCALIZATION OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Yu.A. Dyleva¹, E.E. Gorbatovskaya^{1,2}, S.E. Dolmatova^{1,2}, A.B. Nishonov¹, E.V. Fanaskova¹, O.V. Gruzdeva^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

• Numerous studies support the role of adiponectin (AN) in the pathophysiology of the cardiovascular system (CVS). Clinical data indicate an association of low serum AN level with coronary artery disease (CAD) and an increased risk of atherosclerosis. The lack of data on the expression of high-molecular-weight adiponectin (HMW-ADPN) and its receptors in epicardial adipose tissue (EAT) and pericoronary adipose tissue (PCAT) highlights the need for further research to understand their role in the development of cardiovascular diseases (CVD).

Aim	To evaluate the expression features of total adiponectin (ADPN), high-molecular-weight adiponectin (HMW-ADPN) and its receptors in epicardial adipose tissue (EAT) and pericoronary adipose tissue (PCAT) of patients with cardiovascular diseases (CVD).
Methods	The study included 156 patients with stable coronary artery disease and 120 patients with degenerative non-rheumatic valvular heart disease. Patients in the study groups were matched for gender, age, and body mass index. During surgery, 3–5 g samples of subcutaneous, epicardial, and pericoronary AT (SAT, EAT, and PCAT) were obtained. Adiponectin gene expression (<i>ADIPOQ</i>) was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Total ADPN, HMW-ADPN, and ADPN receptor concentrations were determined by enzyme immunoassay according to the manufacturers’ protocols. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8 and Statistica 12.0.
Results	Patients with coronary atherosclerosis had low <i>ADIPOQ</i> mRNA levels, low total ADPN and AdipoR1 receptor levels in EAT adipocyte cultures compared to SAT adipocytes and the acquired heart defects (AHD) group. The levels of HMW-ADPN and AdipoR2 were minimal in both EAT and PCAT adipocyte cultures, which were higher among individuals with ADP. Severe and extremely severe coronary artery disease was associated with low <i>ADIPOQ</i> mRNA expression and low HMW-ADPN levels in EAT and PCAT and AdipoR2 deficiency in EAT.
Conclusion	Coronary atherosclerosis is characterized by the presence of HMW-ADPN and ADPN receptor deficiency not only in EAT adipocytes but also in PCAT adipocytes. A decrease in the level of HMW-ADPN secretion in adipocytes of EAT and PCAT and the expression of AdipoR2 in EAT is associated with more severe coronary artery disease.
Keywords	High-molecular-weight adiponectin • Adiponectin receptor • Epicardial adipose tissue • Atherosclerosis

Received: 25.07.2025; received in revised form: 30.08.2025; accepted: 12.09.2025

Список сокращений

АН	– адипонектин	ПКЖТ	– перикоронарная жировая ткань
ЖТ	– жировая ткань	ППС	– приобретенные пороки сердца
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
КА	– коронарная артерия	ЭЖТ	– эпикардальная жировая ткань
ПЖТ	– подкожная жировая ткань		

Введение

Среди всех биологически активных молекул, секретируемых жировой тканью (ЖТ), до сих пор наибольший интерес представляет адипонектин (АН), открытый еще в середине 1990-х гг. [1]. АН воздействует посредством ауто-, пара- и эндокринных механизмов. Биологические функции АН разнообразны. Центральная роль АН – регуляция углеводного и липидного обмена в ЖТ и мышцах, β -окисления жирных кислот, что, в свою очередь, стимулирует экспрессию белка-транспортера жирных кислот 4 (FATP4) и белка, связывающего жирные кислоты (FABP). Кроме этого, АН регулирует биогенез митохондрий, адипогенез, пролиферацию эндотелиальных клеток, синтез оксида азота и биологически активных сфинголипидов – церамидов, а также обладает инсулиносенситизирующим, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами. Ткани-мишени АН расположены практически повсеместно в организме [2].

Изучение биологических эффектов АН, механизмов передачи сигналов и его патофизиологической роли осложнено наличием нескольких молекулярных форм АН и как минимум двух типов рецепторов (AdipoR1, AdipoR2). Так, на сегодняшний день известно несколько изоформ АН, образующихся в результате сложных посттрансляционных модификаций: низко- (тример, с молекулярной массой ~70 кДа), средне- (гексамер, около 140 кДа) и высокомолекулярная (мультимер, > 300 кДа). Реализация эффектов АН осуществляется через различные внутриклеточные сигнальные пути после связывания АН с адаптерными белками (APPL1, APPL2) и взаимодействия с рецепторами АН (AdipoR1, AdipoR2). AdipoR экспрессируются различными клетками (гладкомышечными, сердечными миоцитами, эндотелиальными клетками, перикариотами, макрофагами, гепатоцитами и др.), в том числе адипоцитами. Изоформы АН имеют разную тропность к рецепторам AdipoR и оказывают различные биологические эффекты [3].

Роль циркулирующего АН в патофизиологии сердечно-сосудистой системы доказана многочисленными исследованиями. Согласно данным клинических исследований, низкий уровень АН в сыворотке крови ассоциирован с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 5] и увеличивает риск атеросклероза [6]. Вместе с тем в проспективных исследованиях связь между АН и патогенезом ИБС не подтверждена [7]. Противоречивость результатов исследований легли в основу термина «парадокс адипонектина», что может быть связано с неоднородностью выборок, различиями в популяциях, с преобладанием исследований, в которые были включены только лица мужского пола, и в целом с определением уровня общего АН, а не его изоформ. Высокомолекулярная форма АН является

более биологически активной, роль именно данной изоформы предполагается в развитии ССЗ [8, 9]. В клинических исследованиях, в том числе многолетних проспективных, убедительно показано, что не только высокое содержание общего АН, но и его высокомолекулярной формы, а также высокие значения отношения высокомолекулярного АН к уровню общего АН снижают риск развития ИБС у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на исходном уровне [10]. Поскольку ЖТ является основным источником АН, в том числе эпикардальной (ЭЖТ) и перикоронарной (ПКЖТ) локализации, которые играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ вследствие анатомической близости к миокарду и коронарным артериям (КА), высокомолекулярный АН, секретируемый в ЖТ сердца, может непосредственно участвовать в воспалительных и атерогенных процессах в стенках КА. Вместе с тем данные об уровне экспрессии высокомолекулярного АН и его рецепторов в ЖТ сердца, в особенности ПКЖТ, немногочисленны.

Цель исследования – оценить уровень общего, высокомолекулярного АН и его рецепторов в эпикардальной и перикоронарной жировой ткани пациентов с ИБС и приобретенными пороками сердца (ППС).

Материалы и методы

Исследуемая популяция. В исследование были включены 156 пациентов со стабильной ИБС и показаниями к прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования, средний возраст составил 64,32 (57,35; 69,16) года. Среди лиц с ИБС атеросклероз одной КА встречался у 25 пациентов, двух КА – у 39, трех и более КА – у 92. В группу сравнения включены 120 пациентов с дегенеративными неревматическими пороками клапанов сердца с показаниями к протезированию аортального или митрального клапанов. Средний возраст больных данной группы составил 58,53 (47,37; 65,21) года. Пациенты с пороками сердца не имели признаков атеросклероза КА и других бассейнов по данным коронароангиографии. В исследование не включались лица старше 75 лет, с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, острым инфарктом миокарда, клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, а также пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Больные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). В анамнезе пациентов с ИБС преобладали факторы риска ССЗ (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия). Наряду с атеросклерозом КА у 37 пациентов выявлен атеросклероз других бассейнов. Лица с пороками сердца характеризовались низкой долей факторов риска ССЗ, однако чаще страдали

ХСН II и III ФК (%). При прохождении лечения в стационаре все пациенты получали стандартную антиангинальную и антитромбоцитарную терапию на протяжении всего периода наблюдения.

Получение биоптатов жировой ткани сердца из различных локусов. Во время коронарного шунтирования и при коррекции пороков сердца были получены по 3–5 г образцов подкожной ЖТ (ПЖТ), ЭЖТ и ПКЖТ из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, правых отделов сердца и области правой КА соответственно. Образцы ЖТ помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Merck KGaA, США), содержащий пенициллин (100 ЕД/л), стрептомицин (100 мг/мл) и гентамицин (50 мкг/мл), и доставляли в лабораторию для последующего анализа.

Изоляция и культивирование адипоцитов. Из полученных образцов ЖТ адипоциты выделяли в стерильных условиях в вытяжном шкафу с ламинарным потоком (БОВ-001-АМС, ООО «МЗМО», Россия) по протоколу, описанному ранее [11]. Изолированные адипоциты в количестве 20×10^5 были высеяны в 24-луночный планшет (Greiner Bio One International GmbH, Австрия), объем культуральной среды в каждой лунке доведен до 1 мл. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в атмосфере, содержащей 5% CO_2 и 10% O_2 .

Определение экспрессии гена адипонектина в адипоцитах ЖТ и уровня белка адипонектина и его рецепторов в адипоцитах локальных жировых депо. Экспрессия гена АН была определена в

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями			
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients with cardiovascular diseases			
Параметр / Parameter	Пациенты с ИБС / Patients with CAD, n = 156	Пациенты с ППС / Patients with AHD, n = 120	p
Мужчины / Men, n (%)	94 (60,3)	68 (56,7)	0,056
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,4 (22,5; 30,2)	25,3 (23,4; 28,2)	0,062
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	94 (60,3)	28 (23,3)	0,002
Гиперхолестеролемиа / Hypercholesterolemia, n (%)	81 (52)	12 (10)	0,001
Курение / Smoking, n (%)	92 (59)	20 (16,7)	0,0001
ИБС в анамнезе / Family history of CAD, n (%)	101 (64,7)	44 (36,7)	0,038
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	92 (59)	0	
ОНМК / History of stroke, n (%)	16 (10,3)	0	
Отсутствие стенокардии / No angina, n (%)	5 (3,2)	120 (100)	0,0001
Стенокардия I ФК / FC I angina, n (%)	5 (3,2)	0	
Стенокардия II ФК / FC II angina, n (%)	68 (43,6)	0	
Стенокардия III ФК / FC III angina, n (%)	78 (50)	0	
Отсутствие ХСН / No CHF, n (%)	61 (39,1)	0	
ХСН I ФК / CHF NYHA I FC, n (%)	19 (12,2)	22 (18,3)	0,055
ХСН II ФК / CHF NYHA II FC, n (%)	14 (9)	62 (51,7)	0,002
ХСН III ФК / CHF NYHA III FC, n (%)	6 (3,8)	36 (30)	
Атеросклероз одной КА / Atherosclerosis of the 1 st CA, n (%)	20 (12,8)	0	
Атеросклероз двух КА / Atherosclerosis of the 2 nd CA, n (%)	64 (41)	0	
Атеросклероз трех и более КА / Atherosclerosis of three or more CA, n (%)	72 (46,2)	0	
Атеросклероз других бассейнов / Atherosclerosis of other pools, n (%)	37 (23,7)	0	
Фракция выброса / Ejection fraction, %, Me (Q25;Q75)	53,6 (46,3; 58,9)	51,6 (42,5; 55,8)	0,052
Параметры липидного спектра			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, Me (Q25;Q75)	5,89 (4,12; 8,25)	3,97 (3,56; 5,75)	0,030
Холестерин ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/L, Me (Q25;Q75)	0,91 (0,51; 0,97)	1,20 (0,97; 1,80)	0,035
Холестерин ЛПНП, ммоль/л / LDL Cholesterol, mmol/L, Me (Q25;Q75)	3,31 (2,95; 5,65)	2,21 (1,93; 3,20)	0,021
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л / VLDL cholesterol, mmol/L, Me (Q25;Q75)	0,60 (0,45; 1,33)	0,61 (0,31; 1,28)	0,137
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, Me (Q25;Q75)	1,75 (1,52; 2,83)	1,32 (0,88; 2,25)	0,098
Индекс атерогенности / Atherogenicity index, Me (Q25;Q75)	3,38 (2,75; 4,33)	2,38 (1,95; 2,72)	0,014
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения; ППС – приобретенные пороки сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			
Note: AHD – acquired heart defects; CAD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; CA – coronary artery; FC – functional class; HDL – high density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; MI – myocardial infarction; NYHA – New-York Heart Information; VLDL – very low-density lipoproteins.			

первично выделенных адипоцитах как до, так и по истечении срока инкубации.

Выделение тотальной РНК. Перед началом эксперимента рабочая зона и все используемое оборудование были обработаны 0,01% раствором диэтилпиноксикарбоната (ингибитор рибонуклеаз). Выделение РНК из изолированных адипоцитов проведено с помощью коммерческих наборов RNeasy® Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия) по модифицированному протоколу [12]. Концентрация и качество выделенной РНК оценены с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США) путем измерения поглощения света при длинах волн 280, 260 и 230 нм и расчета соотношений A260/280 и A260/230. Целостность РНК проверена электрофорезом образцов в 3% агарозном геле с последующей визуализацией с помощью системы Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad, США). Выделенная РНК хранилась при температуре -70°C .

Синтез молекулы кДНК. На основе выделенной РНК с помощью реакции обратной транскрипции проведен синтез одноцепочечной кДНК согласно протоколу коммерческого набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) на термоциклере Veriti™ (Applied Biosystems, США). Концентрация и качество синтезированной кДНК также оценены с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Синтезированная кДНК хранилась при температуре -20°C .

Оценка генной экспрессии. Экспрессия гена *ADIPOQ* изучена при помощи количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результата в режиме реального времени с использованием праймера TaqMan Gene Expression Assay с флуоресцентной меткой (*ADIPOQ* Hs00605917_m1, Applied Biosystems, США) на амплификаторе ViiA 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). На каждый образец готовили реакционную смесь общим объемом 20 мкл, содержащую 10 мкл мастер-микса TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, США), 1 мкл праймеров TaqMan и 9 мкл кДНК с конечной концентрацией 50 нг/мкл. ПЦР проводили в стандартной 96-луночной оптической плашке, содержащей помимо анализируемых образцов стандарты с двукратным разведением и отрицательный контроль (реакционная смесь, не содержащая кДНК). На каждый тестируемый образец, стандарт и отрицательный контроль были приготовлены по три технических репликата. Амплификацию осуществляли в течение 40 циклов по следующей схеме: денатурация – 15 секунд при 95°C , отжиг/элонгация – 1 минута при 60°C . Для оценки эффективности ПЦР анализировали графики амплификации и стандартные кривые в программе QuantStudio™ Real-Time PCR Software

v.1.3 (Applied Biosystems, США). Нормирование результатов ПЦР проведено с помощью трех референсных генов (генов «домашнего хозяйства») – HPRT1 (гипоксантинфосфорибозилтрансфераза 1), GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) и B2M (бета-2-микроглобулин) – в соответствии с общепринятыми на настоящий момент рекомендациями. Для расчета относительной величины генной экспрессии использовали метод $\Delta\Delta\text{CT}$ (метод Ливака) с модификацией для нескольких референсных генов и выражали в относительных единицах.

Определение концентрации общего АН и ВМАН. Концентрация общего и высокомолекулярного АН была определена в культуральной среде адипоцитов методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Human Adiponectin ELISA (BioVendor, Чехия) и High Molecular Weight (HMW) ELISA (ALPCO, США) согласно протоколам производителей. Уровень рецепторов к АН также установлен методом иммуноферментного анализа в лизате клеток с помощью тест-систем ADIPOR1 и ADIPOR2 (Cloud-Clone Corp., США) согласно протоколам производителей.

Статистический анализ

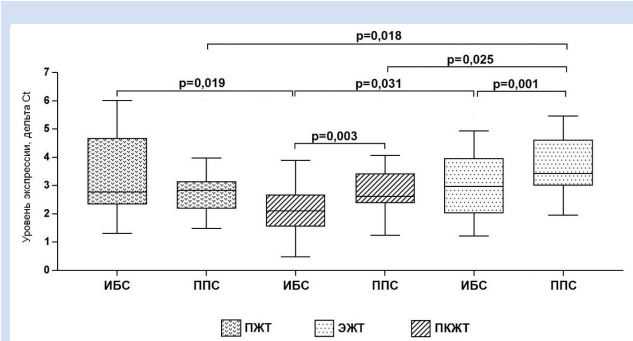
Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) и Statistica software, 10.0 (Dell Software, Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Q25; Q75). Сравнение трех независимых групп выполнено с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони (критический уровень значимости принимали $p \leq 0,013$), двух независимых групп – с помощью критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления параметров, ассоциированных с атеросклерозом КА, был использован метод пошагового логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Уровень мРНК *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ, культивируемых в течение суток, пациентов с ИБС был значимо ниже в сравнении с генной экспрессией в *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПКЖТ в 1,2 и 1,5 раза, соответственно (рисунки). В группе пороков сердца уровень мРНК *ADIPOQ* не имел значимых различий в сравнении с адипоцитами ПЖТ. Экспрессия *ADIPOQ* была максимальной в ПКЖТ и превышала уровень мРНК *ADIPOQ* в адипоцитах ПЖТ и ЭЖТ в 1,4 раза, соответственно. Лица с пороками сердца характеризовались более высоким (в 1,2 раза)

уровнем экспрессии *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ в сравнении с пациентами с ИБС. Экспрессия *ADIPOQ* в культурах адипоцитов ПЖТ значимо не различалась между пациентами исследуемых групп (см. рисунок). Уровень мРНК *ADIPOQ* в первично выделенных адипоцитах до и после культивирования клеток в течение суток значимо не различался.

У пациентов с атеросклерозом КА отмечено более низкое (в 1,3 раза) содержание общего АН в культуре адипоцитов ЭЖТ в сравнении с ПЖТ (см. табл. 1), в то время как содержание общего АН в



Относительный уровень мРНК *ADIPOQ* в адипоцитах локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца
Примечания: *p* – уровень статистической значимости; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ПКЖТ – перикоронарная жировая ткань; ППС – приобретенные пороки сердца; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань.
ADIPOQ mRNA level in local fat depots in patients with coronary artery disease and heart defects
Note: *p* – level of statistical significance; AHD – acquired heart defects; CAD – coronary artery disease; EAT – epicardial adipose tissue; PCAT – pericoronary adipose tissue; SAT – subcutaneous adipose tissue.

адипоцитах ПКЖТ значимо не отличалось от такового в ЭЖТ и ПЖТ. Лица с пороками сердца, напротив, характеризовались более высоким уровнем общего АН в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ в сравнении с подкожными адипоцитами – в 1,2 и 1,3 раза соответственно. При этом содержание общего АН в группе лиц без атеросклероза КА было в 1,5 раза выше в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ относительно лиц с ИБС, что свидетельствует о снижении секреции АН адипоцитами данной локализации при атеросклеротическом процессе в КА (табл. 2).

Основной биоактивной изоформой АН является его высокомолекулярная мультимерная форма. Закономерности содержания высокомолекулярного АН в супернатантах клеточных культур адипоцитов локальных жировых депо сердца несколько отличались от содержания общего АН. Адипоциты ЭЖТ пациентов с ИБС характеризовались меньшим содержанием белка высокомолекулярного АН в сравнении с адипоцитами подкожной и перикоронарной локализации – в 1,5 и 1,2 раза соответственно (см. табл. 1). В отличие от содержания общего АН уровень его высокомолекулярной формы в культуре адипоцитов ПКЖТ был значимо ниже в сравнении с адипоцитами ПЖТ – в 1,3 раза.

Среди пациентов с ППС уровень высокомолекулярного АН был выше в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ относительно ПЖТ в 1,2 и 1,4 раза соответственно (см. табл. 2). При этом содержание высокомолекулярной формы АН в данной группе пациентов было выше в ЖТ сердечной локализации в сравнении группой ИБС. Так, уровень высокомолекулярного АН был в 1,4 раза выше в культурах

Таблица 2. Концентрация адипонектина и его рецепторов в культуре адипоцитов различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца
Table 2. Concentration of adiponectin and its receptors in the culture of adipocytes of various fat depots in patients with coronary artery disease and acquired heart defects

Параметр / Parameter	Пациенты с ИБС / Patients with CAD, n = 156			Пациенты с ППС / Patients with AHD, n = 120			p	
	1	2	3	4	5	6		
Общий АН, мг/мл / Common ADPN, mg/mL	16,37 (13,24; 19,73)	12,48 (9,23; 15,61)	14,21 (11,86; 17,29)	16,06 (12,25; 18,12)	18,44 (14,39; 22,50)	20,25 (18,33; 23,17)	p _{1,2} = 0,031 p _{4,5} = 0,019 p _{4,6} = 0,012	p _{2,5} = 0,011 p _{3,6} = 0,002
ВМАН, нг/мл / HMW-ADPN, ng/mL	0,78 (0,62; 0,86)	0,51 (0,37; 0,62)	0,59 (0,42; 0,71)	0,69 (0,52; 0,81)	0,83 (0,66; 0,99)	0,94 (0,78; 1,17)	p _{1,2} = 0,013 p _{1,3} = 0,019 p _{2,3} = 0,029 p _{4,5} = 0,022 p _{4,6} = 0,023	p _{2,5} = 0,015 p _{3,6} = 0,012
AdipoR1, нг/мл / ng/mL	5,12 (3,21; 7,45)	3,11 (2,14; 4,55)	4,74 (1,69; 6,46)	5,26 (2,43; 6,58)	6,49 (4,78; 8,51)	6,95 (4,65; 9,14)	p _{1,2} = 0,012 p _{2,3} = 0,033 p _{4,6} = 0,018	p _{2,5} = 0,001 p _{3,6} = 0,011
AdipoR2, нг/мл / ng/mL	0,69 (0,41; 0,89)	0,46 (0,27; 0,59)	0,51 (0,23; 0,63)	0,62 (0,35; 0,84)	1,34 (0,92; 1,56)	1,41 (1,19; 1,62)	p _{1,2} = 0,010 p _{1,3} = 0,022 p _{4,5} = 0,002 p _{4,6} = 0,001	p _{2,5} = 0,0002 p _{3,6} = 0,001

Примечание: АН – адипонектин; ВМАН – высокомолекулярная форма адипонектина; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ППС – приобретенные пороки сердца.
Note: ADPN – adiponectin; AHD – acquired heart defects; CAD – coronary artery disease; HMW-ADPN – high molecular weight form of adiponectin.

адипоцитов ЭЖТ относительно пациентов с ИБС, в культуре ПКЖТ – в 1,5 раза.

В группе пациентов с ИБС наряду с дефицитом АН в культуре адипоцитов ЭЖТ выявлена низкая экспрессия рецептора AdipoR1, которая была в 1,7 и в 1,5 раза ниже относительно уровня в культурах адипоцитов ПЖТ и ПКЖТ. Концентрация рецептора AdipoR2 была снижена в 1,5 раза не только в эпикардиальных адипоцитах относительно уровня рецептора в ПЖТ, но и в адипоцитах ПКЖТ в 1,4 раза.

Среди лиц без атеросклероза КА уровень экспрессии AdipoR1 в адипоцитах ПЖТ был сопоставим с уровнем в эпикардиальных адипоцитах, но ниже в сравнении с ПКЖТ в 1,3 раза (см. табл. 2). Экспрессия AdipoR2 демонстрировала более высокие значения в эпикардиальных и перикоронарных адипоцитах относительно подкожных – в 2,1 и 2,2 раза соответственно. Значимых различий в концентрации рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 в супернатанте клеточных культур адипоцитов ПЖТ между исследуемыми группами не выявлено. При этом уровень как AdipoR1, так и AdipoR2 был выше среди лиц без атеросклероза КА в адипоцитах эпикардиальной и перикоронарной локализации (см. табл. 2).

В настоящем исследовании оценена патогенетическая значимость уровня высокомолекулярного АН в развитии атеросклероза КА. Все пациенты с ИБС были разделены на три группы в зависимости от тяжести поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX Score. В группу умеренного поражения (≤ 22 балла) вошли 48 пациентов, в группу тяжелого поражения (23–31 балл) – 81 пациент, крайне тяжелого поражения (≥ 32 баллов) – 27 больных. Установлено, что тяжелое и крайне тяжелое поражение КА ассоциировано с низкой экспрессией мРНК *ADIPOQ* и низким содержанием высокомолекулярного АН в ЖТ эпикардиаль-

ной и перикоронарной локализации и дефицитом рецептора 2-го типа к АН в ЭЖТ (табл. 3).

Таким образом, оценка уровня АН и его рецепторов в локальных жировых депо показала, что атеросклеротическое поражение КА характеризуется дефицитом общего и высокомолекулярного АН, сопровождающимся низкой экспрессией рецепторов к АН не только в адипоцитах ЭЖТ, но и ПКЖТ. Снижение уровня секреции высокомолекулярного АН в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ, а также экспрессии AdipoR2 эпикардиальными адипоцитами ассоциировано с более тяжелым поражением коронарного русла.

Обсуждение

Мнообразие эффектов и сигнальных путей, активируемых АН в клетке, свидетельствуют о его важной роли в физиологии сердечно-сосудистой системы. Высокомолекулярный АН регулирует сосудистый гомеостаз через сигнальные пути в эндотелиальных клетках, повышает синтез оксида азота и защищает эндотелиальные клетки и кардиомиоциты от апоптоза, регулирует энергетический обмен (обмен глюкозы, жирных кислот) и модулирует воспаление [3].

Низкий уровень АН положительно коррелирует с инсулинорезистентностью, способствующей развитию гемодинамических и метаболических нарушений, приводящих к ССЗ, и является независимой детерминантой данного состояния аналогично высокому содержанию лептина. Кроме того, дефицит АН ассоциирован с высоким уровнем свободных жирных кислот и триацилглицеридов. С указанными параметрами коррелирует преимущественно мультимерная высокомолекулярная форма АН [13]. При этом в экспериментах на животных показано, что гиперэкспрессия *ADIPOQ*, а также введение им

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости уровня генной экспрессии и содержания адипонектина и его рецепторов в жировой ткани сердца в оценке наличия тяжелого и крайне тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий

Table 3. Results of logistic regression analysis of the prognostic significance of the level of gene expression and content of adiponectin and its receptors in cardiac adipose tissue in assessing the presence of severe and extremely severe atherosclerotic lesions of the coronary arteries

Показатель / Parameter	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI		Уровень значимости / Significance level (p)
		Нижняя граница / Lower limit	Верхняя граница / Upper limit	
Эпикардиальная жировая ткань / Epicardial adipose tissue				
мРНК <i>ADIPOQ</i> , ΔCt / mRNA <i>ADIPOQ</i> , ΔCt	0,56	0,24	0,78	0,001
Общий АН, нг/мл / Common ADPN, ng/mL	0,52	0,31	0,80	0,027
ВМАН, нг/мл / HMW-ADPN, ng/mL	0,39	0,22	0,78	0,013
AdipoR2, нг/мл/ ng/mL	0,68	0,45	0,89	0,024
Перикоронарная жировая ткань / Pericoronary adipose tissue				
мРНК <i>ADIPOQ</i> , ΔCt / mRNA <i>ADIPOQ</i> , ΔCt	0,67	0,35	0,86	0,012
ВМАН, нг/мл / HMW-ADPN, ng/mL	0,32	0,18	0,64	0,030

Примечание: АН – адипонектин; ВМАН – высокомолекулярная форма адипонектина; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Note: ADPN – adiponectin; CI – confidence interval; HMW-ADPN – high molecular weight form of adiponectin; OR – odds ratio.

рекомбинантного АН предотвращает развитие инсулинорезистентности и снижает содержание жирных кислот и триацилглицеридов в плазме [14, 15].

По данным М. Eynatten и соавт., уровень высокомолекулярного АН в сыворотке крови и его отношение к уровню общего АН продемонстрировало отрицательную связь со степенью ИБС среди лиц мужского пола [16], при этом высокомолекулярный АН обладал большей прогностической ценностью в отношении отдаленного прогноза. В нашем исследовании впервые изучен уровень экспрессии гена АН и уровень секреции высокомолекулярного и общего АН в образцах ЖТ сердца, полученных из трех локусов у одного пациента. Мы обнаружили, что пациенты с атеросклерозом КА имели более низкий уровень мРНК гена АН и содержание общего АН в культуре адипоцитов ЭЖТ в сравнении с адипоцитами ПЖТ и ПКЖТ, которое также было минимальным в сравнении с группой ППС. В то время как в группе пациентов с ППС без атеросклероза КА экспрессия АН в адипоцитах ПКЖТ была максимальной. Полученные данные согласуются с результатами А. V. Sahasrabudde и коллег, которые показали низкий уровень экспрессии общего АН в ЭЖТ, в том числе после корректировки с учетом факторов риска [17].

Мы также показали, что коронарная патология характеризовалась низким уровнем высокомолекулярного АН в культуре эпикардиальных и перикоронарных адипоцитов в сравнении с ПЖТ, при этом минимальные значения были выявлены в группе ИБС в сравнении с ППС. Пациенты с пороками сердца имели максимальный уровень высокомолекулярного АН в культурах адипоцитов ЭЖТ и ПКЖТ. Аналогично Y. Zhou и коллеги продемонстрировали низкий уровень экспрессии высокомолекулярного АН в сочетании с высоким содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α среди лиц с атеросклерозом КА, при этом *in vitro* АН подавлял секрецию ИЛ-6 и ФНО-α в активированных моноцитах [18]. Противовоспалительное действие АН также заключается в способности подавлять экспрессию хемокинов, молекул адгезии (VCAM-1, ФНО-α, ИЛ-6) и повышать уровень противовоспалительного ИЛ-10 путем ингибирования сигнального пути, активируемого ядерным белком NF-κB.

Согласно данным А. Rahmani и соавт., уровень АН в сыворотке крови ассоциирован со степенью атеросклероза КА [19]. Ранее нами уже показано, что уровень экспрессии *ADIPOQ* и уровень секреции общего АН в адипоцитах ЭЖТ находился в обратной зависимости от степени атеросклеротического поражения КА [20]. Кроме того, уровень мРНК *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПКЖТ был ассоциирован с увеличением толщины ЭЖТ (более 3,3 мм) и ПКЖТ на уровне левой КА, передней нисходящей

артерии и огибающей артерии (более 3,4, 3,7 и 3,35 мм соответственно) [11], что может свидетельствовать о возрастающей значимости низкого уровня АН при эктопическом накоплении ЖТ в данной локализации. Кроме того, нами установлен, что атеросклероз КА тяжелой и крайне тяжелой степени ассоциирован не только с низким уровнем экспрессии *ADIPOQ* и общего АН, но и низким содержанием высокомолекулярного АН в ЭЖТ и ПКЖТ.

Другое кардиопротективное действие АН связывают с его способностью модулировать функцию эндотелиальных клеток-предшественников, индуцируя их дифференцировку в зрелые эндотелиальные клетки, через активацию пути AMPK-eNOS. Показано, что высокомолекулярный АН подавляет апоптоз эндотелиальных клеток, тогда как ни одна другая форма АН не обладает этим эффектом. Кроме того, АН регулирует активность eNOS [21]. Неоднократно показана способность АН защищать миокард от ишемически-реперфузионного повреждения путем снижения оксидативного стресса [22].

Многочисленные эффекты АН реализует через связывание с рецепторами AdipoR1 и AdipoR2. Низкий уровень экспрессии рецепторов или ее отсутствие нарушает сигнальные пути, опосредуемые положительное влияние АН на сердечно-сосудистую систему. Мы показали, что пациенты с ИБС наряду с дефицитом общего и высокомолекулярного АН в адипоцитах ЭЖТ и ПКЖТ имели низкий уровень экспрессии AdipoR1 в эпикардиальном локусе ЖТ, который обладал большим сродством с другими формами АН, нежели с высокомолекулярной (см. табл. 1). В то же время экспрессия AdipoR2, имеющего высокую аффинность к высокомолекулярному АН, была минимальной как в адипоцитах ЭЖТ, так и в ПКЖТ. Дефицит рецептора 2-го типа к АН был ассоциирован с тяжелым и крайне тяжелым атеросклерозом КА среди пациентов с ИБС (см. табл. 2). Согласно экспериментальным данным, нокаут генов *AdipoR1* и *AdipoR2* приводит к увеличению жировых отложений в тканях, воспалению, окислительному стрессу, инсулинорезистентности и нарушению различных сигнальных путей [23]. В то время как трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие AdipoR1 и AdipoR2, демонстрировали высокую активность церамидазы (снижение уровня церамидов в тканях), у них улучшался метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину [24].

Воспаление – один из ключевых звеньев атерогенеза, проявляющееся как на системном, так и локальном уровне, в том числе в ЖТ. Макрофаги ЖТ, приобретая преимущественно фенотип M1, экспрессируют провоспалительные цитокины, ингибируя экспрессию рецепторов АН. Ранее нами продемонстрирован высокий уровень мРНК генов и секреции ИЛ-6 и ФНО-α в ЭЖТ среди лиц с

атеросклерозом КА [20, 25], что может объяснить установленный низкий уровень рецепторов в ЭЖТ и ПКЖТ. Учитывая способность АН посредством ауторегуляции усиливать дифференцировку адипоцитов через сигнальные пути, которые запускают C/EBP α , PPAR γ и SREBP-1c, снижение продукции АН и экспрессии его рецепторов можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма, направленного на ограничение роста ЖТ [26].

Заключение

Низкий уровень высокомолекулярного АН в ЖТ эпикардиальной и перикоронарной локализации на фоне низкой экспрессии AdipoR ассоциирован с атеросклерозом КА. Существующие противоречия в получаемых результатах, вероятно, обусловлены наличием нескольких изоформ АН, а также отсутствием на сегодняшний день стандартов определения АН и референсных значений. Присутствие рецепторов АН во многих типах клеток и тканях позволяет предполагать значимую роль АН в жизненно важных процессах, как на уровне клетки, так и всего организма, посредством тканеспецифичных сигнальных путей. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показаны кардиопротективные эффекты АН, преимущественно его высокомолекулярной формы. Дальнейшие исследования механизмов регуля-

ции, посттрансляционной модификации, физиологической и патофизиологической роли изоформ АН как на локальном, так и системном уровне позволят определить новые фармакологические подходы к коррекции ССЗ.

Конфликт интересов

Ю.А. Дылева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Е. Горбатовская заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Долматова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Нишионов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Фанаскова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Дылева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Горбатовская Евгения Евгеньевна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; старший преподаватель кафедры медицинской биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0500-2449

Долматова Софья Евгеньевна, лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ассистент кафедры медицинской биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-2997-4497

Author Information Form

Dyleva Julia A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Gorbatovskaya Evgeniya E., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Senior Lecturer of Department of Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0500-2449

Dolmatova Sofia E., laboratory research assistant at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; assistant of Department of Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-2997-4497

Нишонов Аслидин Бахтиёрлович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1, лаборант-исследователь лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

Фанаскова Елена Викторовна, кандидат медицинских наук заведующая кабинетом трансфузионной терапии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2705-3252

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой медицинской биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Nishonov Aslidin B., PhD, Cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery No., Laboratory Assistant at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

Fanaskova Elena V., PhD, Head of the Transfusion Therapy Office, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2705-3252

Gruzdeva Olga V., PhD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Вклад авторов в статью

ДЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕЕ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДСЕ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАБ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФЕВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГОВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

DAYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEE – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DSE – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NAB – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FEV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GOV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):12–8. doi: 10.1016/j.diabet.2007.08.002
2. Pandey G.K., Vadivel S., Raghavan S., Mohan V., Balasubramanyam M., Gokulakrishnan K. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. *Atherosclerosis.* 2019; 288:67-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.011
3. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N., Bragazzi N. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and

Effects of Nutrition. *Nutrients.* 2021; 13:1180. doi: 10.3390/nu13041180

4. Давыдова В., Никифоров В. С., Халимов Ю.Ш. Роль адипокинов и толщины эпикардальной жировой ткани в прогнозировании исходов острого коронарного синдрома. *Терапия.* 2023; 4: 38-46. doi:10.18565/therapy.2023.4.38-46

5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291(14):1730–1737. doi: 10.1001/jama.291.14.1730

6. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Matteo C., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. The Role of

- Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19:10. doi: 10.1007/s11883-017-0657-y
7. Au Yeung S.L., Schooling C.M. Adiponectin and coronary artery disease risk: a bi-directional Mendelian randomization study. *Int J Cardiol.* 2018; 268:222-226. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.132
 8. Zhang Y. Q., Zhang Y. W., Dai J. L., Li C., Wang W. Q., Zhang H. F., Lau W. B., Wang X. M., Liu X. G. & Li R. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2022;22(1):429. doi: 10.1186/s12883-022-02967-w
 9. Kalisz M., Baranowska B., Wolinska-witort E., Maczewski M., Mackiewicz U., Tulacz D., Gora M., Martynska L., Bik W. Total and high molecular weight adiponectin levels in the rat model of post-myocardial heart failure. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(5):673-680.
 10. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J., Rifai N., Manson J.E., Rexrode K.M., Rimm E.B. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis.* 2011; 219(1): 322–329. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.011
 11. Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V., Sinitsky M.Y., Stasev A.N., Kokov A.N., Brel N.K., Krivkina E.O., Bychkova E.E., Tarasov R.S., et al. Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Pers. Med.* 2022;12: 129. doi:10.3390/jpm12020129
 12. Sinitsky, M.Y.; Dyleva, Y.A.; Uchasova, E.G.; Belik, E.V.; Yuzhalin, A.E.; Gruzdeva, O.V.; Matveeva, V.G.; Ponasenko, A.V. Adipokine gene expression in adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients. *Arch. Physiol. Biochem.* 2019;128(1):261-269. doi: 10.1080/13813455.2019.1674338
 13. Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006;55:249-259. doi:10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105
 14. Ma Y., Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther.* 2013;20(8):846-852. doi:10.1038/gt.2013.8
 15. Liu Y., Palanivel R., Rai E., Park M., Gabor T.V., Scheid M.P., Xu A., Sweeney G. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. *Diabetes.* 2015;64(1):36-48. doi: 10.2337/db14-0267
 16. von Eynatten M., Humpert P.M., Bluemm A., Lepper P.M., Hamann A., Allolio B., Nawroth P.P., Bierhaus A., Dugi K.A. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis.* 2008;199(1):123-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.002
 17. Sahasrabudhe A.V., Pitale S.U., Sivanesan S.D., Deshpande P.K., Deshpande S.P., Daiwile A. Pathogenic gene expression of epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Indian J Med Res.* 2020;151(6):554–561. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1374_18
 18. Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10:2. doi: 10.1186/1475-2840-10-10-2
 19. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020; 20:474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7
 20. Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е.В., Акбашева О. Е., Бородкина Д.А., Синицкий М. Ю., Наумов Д. Ю., Бычкова Е. Е., Фанаскова Е. В., Паличева Е. И., Кузьмина А. А., Барбараш О.Л. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник РАМН.* 2021;76(2):159–168. doi: 10.15690/vramn1388
 21. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S., Walsh K., Kumada M., Abe Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res.* 2004; 94: e27-e31. doi: 10.1161/01.RES.0000119921.86460.37
 22. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE^{−/−} mice: Roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. *Mol. Med. Rep.* 2015; 11:1715–1721. doi: 10.3892/mmr.2014.2947
 23. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M., Takazawa T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kawamoto S., Kubota N., Kubota T., et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 2007; 13:332–339. doi: 10.1038/nm1557
 24. Holland W.L., Xia J.Y., Johnson J.A., Sun K., Pearson M.J., Sharma A.X., Quittner-Strom E., Tippetts T.S., Gordillo R., Scherer P.E. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol. Metab.* 2017; 6:267–275. doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.002
 25. Груздева О. В., Акбашева О. Е., Дылева Ю. А., Антонова Л. В., Матвеева В. Г., Учасова Е. Г., Фанаскова Е. В., Каретникова В. Н., Иванов С. В., Барбараш О.Л. Профили адипокинов и цитокинов эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017; 163:608–611
 26. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007; 117:2621-2637. doi: 10.1172/JCI31021

REFERENCES

1. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):12–8. doi: 10.1016/j.diabet.2007.08.002
2. Pandey G.K., Vadivel S., Raghavan S., Mohan V., Balasubramanyam M., Gokulakrishnan K. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. *Atherosclerosis.* 2019; 288:67-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.011
3. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N., Bragazzi N. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients.* 2021; 13:1180. doi: 10.3390/nu13041180
4. Davydova V., Nikiforov V., Khalimov Yu. Sh. The role of adipokines and epicardial adipose tissue thickness in predicting outcomes of acute coronary syndrome. *Therapy.* 2023; 4: 38-46. doi:10.18565/therapy.2023.4.38-46 (In Russian)
5. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291(14):1730–1737. doi: 10.1001/jama.291.14.1730
6. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A., Matteo C., Dallegri F., Montecucco F., Carbone F. The Role of

- Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19:10. doi: 10.1007/s11883-017-0657-y
7. Au Yeung S.L., Schooling C.M. Adiponectin and coronary artery disease risk: a bi-directional Mendelian randomization study. *Int J Cardiol.* 2018; 268:222-226. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.132
 8. Zhang Y. Q., Zhang Y. W., Dai J. L., Li C., Wang W. Q., Zhang H. F., Lau W. B., Wang X. M., Liu X. G. & Li R. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2022;22(1):429. doi: 10.1186/s12883-022-02967-w
 9. Kalisz M., Baranowska B., Wolinska-witort E., Maczewski M., Mackiewicz U., Tulacz D., Gora M., Martynska L., Bik W. Total and high molecular weight adiponectin levels in the rat model of post-myocardial heart failure. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(5):673-680.
 10. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J., Rifai N., Manson J.E., Rexrode K.M., Rimm E.B. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis.* 2011; 219(1): 322–329. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.011
 11. Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V., Sinitsky M.Y., Stasev A.N., Kokov A.N., Brel N.K., Krivkina E.O., Bychkova E.E., Tarasov R.S., et al. Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Pers. Med.* 2022;12: 129. doi:10.3390/jpm12020129
 12. Sinitsky, M.Y.; Dyleva, Y.A.; Uchasova, E.G.; Belik, E.V.; Yuzhalin, A.E.; Gruzdeva, O.V.; Matveeva, V.G.; Ponasenko, A.V. Adipokine gene expression in adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients. *Arch. Physiol. Biochem.* 2019;128(1):261-269. doi: 10.1080/13813455.2019.1674338
 13. Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006;55:249-259. doi:10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105
 14. Ma Y., Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther.* 2013;20(8):846-852. doi:10.1038/gt.2013.8
 15. Liu Y., Palanivel R., Rai E., Park M., Gabor T.V., Scheid M.P., Xu A., Sweeney G. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. *Diabetes.* 2015;64(1):36-48. doi: 10.2337/db14-0267
 16. von Eynatten M., Humpert P.M., Bluemm A., Lepper P.M., Hamann A., Allolio B., Nawroth P.P., Bierhaus A., Dugi K.A. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis.* 2008;199(1):123-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.002
 17. Sahasrabudhe A.V., Pitale S.U., Sivanesan S.D., Deshpande P.K., Deshpande S.P., Daiwile A. Pathogenic gene expression of epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Indian J Med Res.* 2020;151(6):554–561. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1374_18
 18. Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10:2. doi: 10.1186/1475-2840-10-10-2
 19. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020; 20:474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7
 20. Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Sinitsky M.Yu., Naumov D.Yu., Bychkova E.E., Fanaskova E.V., Palicheva E.I., Kuzmina A.A., Barbarash O.L. Expression of adipocytokines in cardiac fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Vestnik RAMS.* 2021;76(2):159–168. doi: 10.15690/vramn1388 (In Russian)
 21. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S., Walsh K., Kumada M., Abe Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res.* 2004; 94: e27-e31. doi: 10.1161/01.RES.0000119921.86460.37
 22. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice: Roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. *Mol. Med. Rep.* 2015; 11:1715–1721. doi: 10.3892/mmr.2014.2947
 23. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M., Takazawa T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kawamoto S., Kubota N., Kubota T., et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 2007; 13:332–339. doi: 10.1038/nm1557
 24. Holland W.L., Xia J.Y., Johnson J.A., Sun K., Pearson M.J., Sharma A.X., Quittner-Strom E., Tippetts T.S., Gordillo R., Scherer P.E. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol. Metab.* 2017; 6:267–275. doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.002
 25. Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E., Dyleva Yu. A., Antonova L. V., Matveeva V. G., Uchasova E. G., Fanaskova E. V., Karetnikova V. N., Ivanov S. V., Barbarash O. L. Profiles of adipokines and cytokines of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017; 163:608–611. (In Russian)
 26. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007; 117:2621-2637. doi: 10.1172/JCI31021

Для цитирования: Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Нишионов А.Б., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. Экспрессия адипонектина и его рецепторов в жировой ткани эпикардальной и перикоронарной локализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2025;14(6): 68-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-68-79

To cite: Dyleva Yu.A., Gorbатовskaya E.E., Dolmatova S.E., Nishonov A.B., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V. Expression of adiponectin and its receptors in adipose tissue of epicardial and pericoronary localization of patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2025;14(6): 68-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-68-79