

Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца

Д.А. Колодина¹ ✉, А.С. Драганова², О.Д. Беляева¹, О.А. Беркович¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Обобщить результаты исследований связи уровня оментина-1 и ишемической болезни сердца.

Основные положения. Жировая ткань в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, синтезирующий биологически активные факторы, известные как адипоцитокины, которые могут принимать участие в патогенезе связанных с ожирением метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца. Оментин-1 — адипоцитокин, который преимущественно секретируется висцеральной жировой тканью и играет важную роль в развитии хронических воспалительных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца. Известны две изоформы оментина: оментин-1 и оментин-2. Оментин-1 является основной циркулирующей формой оментина. Его уровень в крови здоровых людей, по данным разных авторов, варьирует от 1,61 до 815,3 нг/мл. В ряде исследований было установлено, что концентрация оментина-1 в крови у женщин выше, чем у мужчин, что может быть обусловлено половым диморфизмом жировой ткани. Результаты исследований свидетельствуют о том, что уровни циркулирующего в крови оментина-1 связаны с различными метаболическими факторами риска. В обзоре описаны основные молекулярные механизмы, определяющие данные эффекты оментина-1. Снижение уровня оментина-1 в сыворотке крови может рассматриваться как независимый предиктор ишемической болезни сердца и коррелирует с тяжестью и прогнозом этого заболевания. В ряде работ установлена ассоциация между носительством различных вариантов гена оментина-1 (*ITLN1*), ишемической болезнью сердца и ожирением. В статье проведен анализ имеющихся данных, касающихся роли при ишемической болезни сердца уровня оментина-1, определяемого не только в крови, но и в подкожной и висцеральной жировой ткани. Проанализированы возможные перспективы применения различных молекул, способных увеличивать уровень оментина-1 в крови.

Заключение. Снижение уровня оментина-1 может являться независимым предиктором ишемической болезни сердца и связано с тяжестью и прогрессированием заболевания. Вероятно, оментин-1 может выступать в качестве альтернативного диагностического инструмента для обеспечения оптимального ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследования влияния оментина-1 на прогноз у больных с различными формами ишемической болезни сердца во многом неоднозначны и поэтому необходимы дальнейшие, более комплексные исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, оментин-1, адипокины, подкожная и висцеральная жировая ткань, ген оментина-1 (*ITLN1*).

Для цитирования: Колодина Д.А., Драганова А.С., Беляева О.Д., Беркович О.А. Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца. Доктор.Ру. 2024;23(4):20–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-20-26

Omentin-1 and Coronary Heart Disease

D.A. Kolodina¹ ✉, A.S. Draganova², O.D. Belyaeva¹, O.A. Berkovich¹

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8 Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation 197022

² V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Aim. The purpose of the review is to summarize the results of studies on the relationship between the level of omentin-1 and coronary artery disease (CAD).

Key points. Adipose tissue is currently considered as an endocrine organ synthesizing biologically active factors known as adipocytokines, which may be involved in the pathogenesis of obesity-related metabolic and cardiovascular diseases, in particular, CAD. Omentin-1 is an adipocytokine that is predominantly secreted by visceral adipose tissue and plays an important role in the development of chronic inflammatory diseases, including CAD. Two isoforms of omentin are known: omentin-1 and omentin-2. Omentin-1 is the main circulating form of omentin. Its blood level in healthy people, according to different authors, varies from 1.61 to 815.3 ng/mL. A number of studies have found that the concentration of omentin-1 in the blood of women is higher than that of men, which may be due to sexual dimorphism of adipose tissue. The results of the studies indicate that the levels of omentin-1 circulating in the blood are associated with various metabolic risk factors. The review describes the main molecular mechanisms that determine these effects of omentin-1. A decrease in serum omentin-1 levels can be considered as an independent predictor of CAD and correlates with the severity and prognosis of this disease. A number of studies have established an association between the carriage of various variants of the omentin-1 (*ITLN1*) gene, CAD and obesity. The article analyzes the available data on the role of the level of omentin-1 in CAD, determined not only in the blood, but also in subcutaneous and visceral adipose tissue. The possible prospects for the use of various molecules capable of increasing the level of omentin-1 in the blood are analyzed.

Conclusion. A decrease in the level of omentin-1 may be an independent predictor of CAD and is associated with the severity and progression of the disease. It is likely that omentin-1 can act as an alternative diagnostic tool to ensure optimal management of patients with CAD. Studies of the effect of omentin-1 on the prognosis in patients with various forms of CAD are largely ambiguous and therefore further, more comprehensive studies are needed.

Keywords: coronary artery disease, acute coronary syndrome, omentin-1, adipokines, subcutaneous and visceral adipose tissue, omentin-1 gene (*ITLN1*).

✉ Колодина Диана Александровна / Kolodina, D.A. — E-mail: diana.kolodina@gmail.com

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является сложной медико-социальной проблемой и одной из важнейших причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всем мире [1, 2]. Хорошо известно, что ожирение — один из важнейших факторов риска ИБС. Результаты исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» свидетельствуют о том, что ожирение занимает 3-е место среди факторов сердечно-сосудистого риска после дислипидемии и артериальной гипертензии [3]. Ожирение может приводить к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, т. е. к формированию метаболического синдрома, что может ускорять развитие и прогрессирование ИБС. Наиболее опасным для возникновения заболеваний, ассоциированных с ожирением, в том числе ИБС, является не только сам факт наличия ожирения, но и определенный характер распределения жировой ткани (ЖТ). Как было показано в многочисленных исследованиях, показатель окружности талии, являющийся суррогатным маркером висцерального (абдоминального) ожирения, в большей степени связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Г.А. Чумаковой и соавт. показано, что именно висцеральное ожирение в большей степени ассоциировано с неблагоприятным течением ИБС и риском острых коронарных синдромов [5, 6]. В ряде исследований продемонстрирована значимая роль эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) в течении ИБС. Е.С. Осиповой и соавт. выявлено, что одним из наиболее значимых факторов риска развития рестеноза стента, наряду с возрастом и уровнем инсулина в крови, является эпикардиальное (висцеральное) ожирение, маркером которого служит толщина ЭЖТ [7]. Более того, установлено, что толщина ЭЖТ была непосредственно связана с риском развития коронарного атеросклероза [8]. Предполагается, что адипоцитокины, секретируемые ЭЖТ как по паракринным, так и по вазокринным механизмам, могут регулировать процесс атеросклероза. Вместе с тем в крупном когортном исследовании Z. Liu и соавт. продемонстрировано, что и уменьшение толщины ЭЖТ ассоциировано с более высоким риском ИБС [9]. Таким образом, до настоящего времени патогенетические механизмы влияния ожирения на возникновение, течение и прогрессирование ИБС до конца не определены и требуют уточнения.

Большинство исследователей считают, что, наряду с другими факторами, важную роль в развитии и прогрессировании ассоциированных с ожирением состояний играют биологически активные субстанции, называемые адипоцитокинами (АЦ). Известно, что ЖТ секретирует их в большом количестве. АЦ принимают участие в регуляции многих процессов в организме — от регуляции пищевого поведения, формирования инсулинорезистентности, участия в метаболизме глюкозы и липидов до участия в процессах воспаления, и они могут оказывать непосредственное влияние на работу сердечно-сосудистой системы [10]. В связи с этим в последние годы особое внимание исследователей уделяется изучению АЦ в качестве новых биомаркеров развития и прогрессирования ИБС [11, 12]. АЦ можно разделить на две большие группы: провоспалительные (лептин, белок, связывающий жирные кислоты-4, резистин, хемерин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и др.) и противовоспалительные (адипонектин и оментин-1 — ОМ-1).

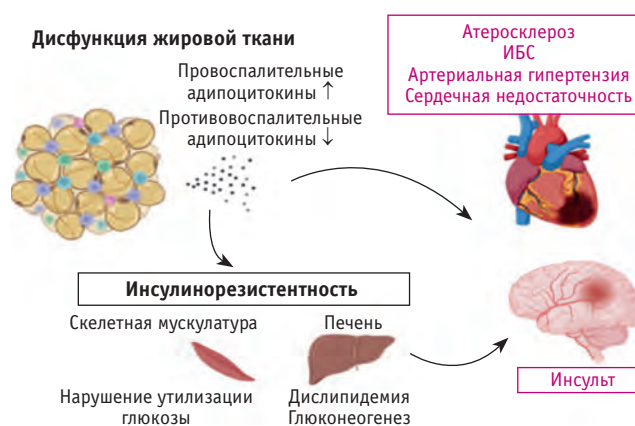
При ожирении развивается нарушение секреции АЦ — возникает «дисфункция жировой ткани». Увеличивается продукция провоспалительных субстанций, что может приводить к нарушениям липидного, углеводного обмена, эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению и играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1) [13].

В многочисленных исследованиях хорошо изучена роль адипонектина в формировании ИБС. Так, F.C. Sasso и соавт. показали, что низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови у больных со стабильным течением ИБС могут быть связаны с нарушением функций эндотелия, воспалением и пролиферацией гладкомышечных клеток, что в итоге может привести к неблагоприятному прогнозу [14]. В работе K. Shioji и соавт. у пациентов с уровнем адипонектина в сыворотке крови $\leq 4,5$ мкг/мл была выше частота возникновения конечных точек (смерть от любой причины, повторный инфаркт миокарда (ИМ), повторная коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности и инсультов), чем у больных с уровнем адипонектина $> 4,5$ мкг/мл [15]. Однако роль ОМ-1 в патогенезе ИБС остается до конца не уточненной [16].

Адипоцитокин оментин, известный также как интелектин, впервые был обнаружен в 2003 г. Он представляет собой секреторный белок, состоящий из 313 аминокислот, и имеет молекулярную массу 34 кДа [17]. Известны две изоформы оментина: ОМ-1 и оментин-2 (ОМ-2). ОМ-2 является гомологом ОМ-1 и по аминокислотному составу идентичен ОМ-1 на 83%. Оментин кодируется двумя генами — *Omentin 1* и *Omentin 2*, расположенными близко друг к другу в хромосомной области 1q22–q23 [18]. ОМ-1 является основной циркулирующей формой оментина. Его уровень в крови варьирует у здоровых людей от 1,61 до 815,3 нг/мл [19, 20]. ОМ-1 преимущественно секретируется висцеральной ЖТ (например, ЭЖТ), и в меньшей степени подкожной ЖТ, а также кишечными клетками Панета, эндотелиальными клетками [18]. В ряде исследований показано, что концентрация ОМ-1 в крови у женщин выше, чем у мужчин [6, 21]. М.А. Martínez-García

Рис. 1. Ожирение, дисфункция жировой ткани, адипоцитокины и сердечно-сосудистые заболевания (адаптировано из [13])

Fig. 1. Obesity, adipose tissue dysfunction, adipocytokines and cardiovascular diseases (adapted from [13])



и соавт. объясняют гендерные особенности уровня ОМ-1 возможным половым диморфизмом жировой ткани и предполагают, что не только эстрогены, но и андрогены могут влиять и на распределение жировой ткани, и на ее функции [22]. Однако в других исследованиях аналогичных закономерностей не установлено [23].

Большинство исследователей относят ОМ-1 к категории противовоспалительных АЦ. Так, ОМ-1 обладает рядом плейотропных эффектов: снижает процессы воспаления и атерогенеза, повышает чувствительность тканей к инсулину, влияет на нейроэндокринную активность, работу сердечно-сосудистой системы, пищевое поведение, гормональные изменения, репродуктивную функцию, метаболизм костной ткани и многое другое [13]. Молекулярные механизмы данных эффектов ОМ-1 продолжают активно изучаться (рис. 2). В настоящее время установлено, что ОМ-1 способен ингибировать экспрессию циклооксигеназы-2 за счет активации аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы, которая, в свою очередь, активирует путь

эндотелиальной синтазы оксида азота и блокирует передачу сигналов от Jun N терминальной киназы [24]. Кроме этого, оментин-индуцированное фосфорилирование аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы также может ингибировать сигнальный каскад внутриклеточных регулируемых протеинкиназ, что сопровождается уменьшением гипертрофии миокарда и пролиферации гладкомышечных клеток [24, 25]. В связи с этим и было высказано предположение о том, что ОМ-1 обладает противовоспалительными эффектами. В исследовании Y. Kataoka и соавт. показано, что ОМ-1 может улучшать репаративные процессы при остром ишемическом повреждении миокарда, подавляя апоптоз миоцитов, воздействуя на протеинкиназу B и аденозин-5-монофосфат-активируемую протеинкиназу [25].

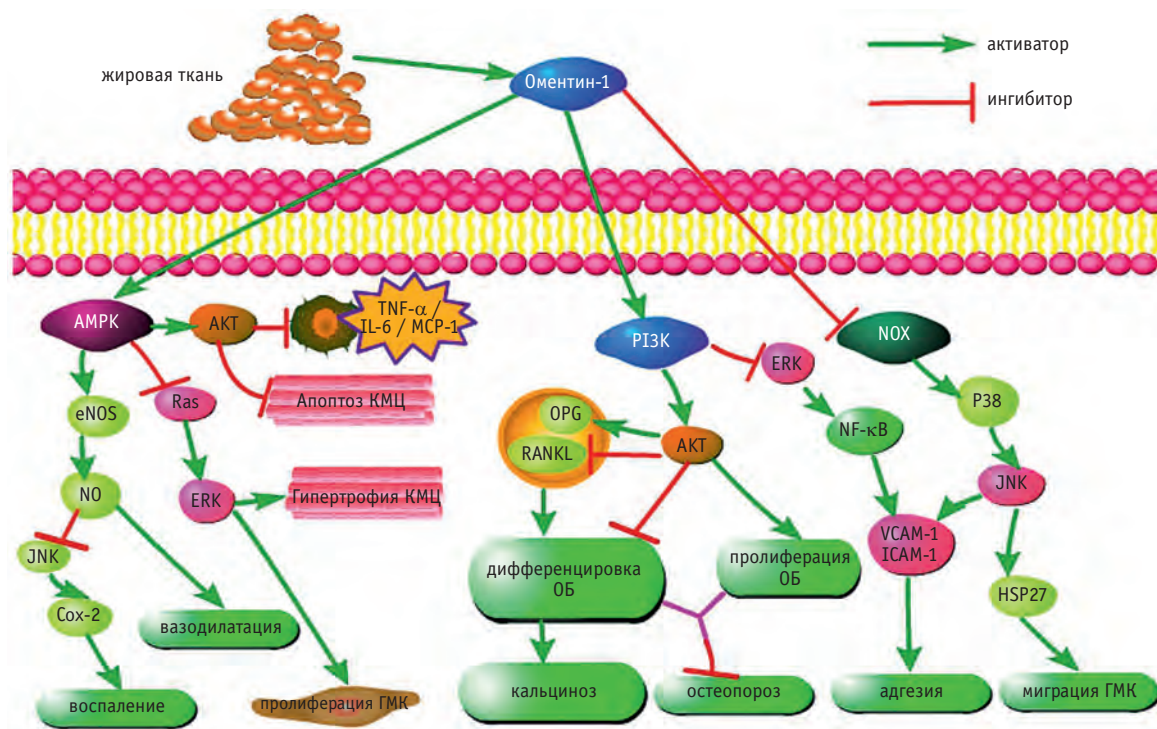
Более того, в исследовании С.М. Sena продемонстрировано, что ОМ-1 может непосредственно способствовать снижению экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и моноцитарный хемотаксический белок-1 [25].

Рис. 2. Механизмы действия оментина-1 при различных патофизиологических процессах (адаптировано из Y. Zhou et al. [18]).

Примечание: КМЦ — кардиомиоциты; ОБ — остеобласты; AMPK — протеинкиназа, активируемая аденозин-5-монофосфатом; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; Cox-2 — циклооксигеназа-2; ERK — внутриклеточные регулируемые протеинкиназы; TNF- α — фактор некроза опухоли- α ; IL-6 — интерлейкин-6; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT — протеинкиназа B; OPG — остеопротегерин; RANKL — рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B; VCAM-1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; ICAM-1 — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; NOX — НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный) — оксидаза; JNK — Jun N терминальные киназы; HSP27 — белок теплового шока 27; NF- κ B — транскрипционный фактор NF- κ B

Fig. 2. Omentin-1 mechanism of action in various pathophysiological processes (adapted from Y. Zhou et al. [18]).

Note: AMPK — adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; Cox-2 — cyclooxygenase-2; ERK — extracellular regulated protein kinases; TNF- α — tumor necrosis factor- α ; IL-6 — interleukin-6; MCP-1 — monocyte chemotactic protein-1; PI3K — phosphatidylinositol 3 kinase; AKT — protein kinase B; OPG — osteoprotegerin; RANKL — receptor activator for nuclear factor κ B ligand; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1 — intracellular adhesion molecule-1; NOX — NADPH oxidase; JNK — Jun N-terminal kinase; HSP27 — heat shock protein 27; NF- κ B — nuclear factor- κ B



Кроме этого, OM-1 может препятствовать развитию артериального кальциноза, ингибируя остеогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов через сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B [26]. Это может быть связано с повышенной продукцией остеопрогерина и снижением активации рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF-κB как в кальцифицирующих гладкомышечных клетках сосудов, так и в остеобластах.

В экспериментальных исследованиях показано, что OM-1 может подавлять адгезию моноцитов к ФНО-α-активированным эндотелиальным клеткам. Механизмы данного влияния различны. В частности, обсуждается ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и молекул межклеточной адгезии 1-го типа как за счет передачи сигналов по пути фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B, так и посредством блокирования пути внутриклеточные регулируемые протеинкиназы/транскрипционный фактор NF-κB [24].

OM-1 способен ингибировать экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа в гладкомышечных клетках посредством фосфорилирования митогенактивированной протеинкиназы p38 и Jun N-терминальной киназы, по крайней мере частично, за счёт предотвращения продукции супероксида, производного НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного) — оксидазы [25]. OM-1 также может ингибировать путь НАДФН-оксидаза/O₂-/митоген-активированная протеинкиназа p38/белок теплового шока 27 и таким образом предотвращать миграцию гладкомышечных клеток, вызванную фактором роста тромбоцитов, что может объяснять его протективную роль при гиперплазии неинтимы [27].

Уровень OM-1 в сыворотке крови может изменяться при различных заболеваниях. В ряде исследований показано, что уровень OM-1 в крови снижен у больных с ИБС, сердечной недостаточностью, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [18, 28, 29]. Причины изменения уровня OM-1 при ИБС продолжают активно изучаться. Установлено, что OM-1 способствует неореваскуляризации в ишемизированном миокарде у крыс [30]. Более того, OM-1 усиливает вазодилатацию в изолированных кровеносных сосудах крыс [24]. *In vivo* установлено, что OM-1 ингибирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина E за счет уменьшения воспалительных реакций и образования пенных клеток, индуцированное окисленными липопротеинами низкой плотности в макрофагах, снижения инфильтрации моноцитами/макрофагами и экспрессии провоспалительных генов [17]. J.P. Zhou и соавт. продемонстрировали, что уровень OM-1 в крови ассоциируется с хорошим коронарным коллатеральным кровообращением и OM-1 может играть значительную роль в развитии этих коллатералей, а также может быть альтернативным маркером адекватного коронарного коллатерального кровообращения у пациентов с окклюзией коронарных артерий ≥ 90%. Однако механизм, лежащий в основе связи между высокими уровнями OM-1 в плазме и хорошим коронарным коллатеральным кровообращением, не определен [31].

Многие исследователи придерживаются точки зрения, что низкий уровень OM-1 в крови может быть потенциальным биомаркером прогнозирования развития и прогрессирования ИБС [28]. Уровень OM-1 в крови также является важным предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью и субклиническим атеросклерозом у больных, находящихся на гемодиализе [32].

Вместе с тем в ряде исследований не было получено данных о положительных эффектах OM-1 при ожирении и ассоциированных с ним состояниях, в том числе ИБС. Так, A. Onat и соавт. выявили значимые связи между повышенным уровнем OM-1 в крови и наличием гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома у мужчин [33]. Авторы считают, что выявленные неблагоприятные эффекты OM-1 могут свидетельствовать о провоспалительной конверсии OM-1, индуцированной окислительным стрессом, что, в свою очередь, может приводить к нивелированию его противовоспалительных свойств.

В проспективном исследовании C.H. Saely и соавт., выполненном в Австрии, уровень OM-1 в плазме был измерен у 295 пациентов, перенесших коронарографию для оценки установленной или подозреваемой стабильной ИБС [34]. В соответствии со средней концентрацией OM-1 в плазме обследуемые были разделены на группы с высоким и низким содержанием OM-1. Регистрировали сердечно-сосудистые события, возникшие в течение 3,5 лет. У больных в группе с высоким уровнем OM-1 наблюдалось значительно больше сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов в группе с низким уровнем OM-1.

Результаты исследования B. Ozkan и соавт. свидетельствуют о том, что уровень OM-1 нелинейно связан с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, обусловленной ИБС [35]. Предполагается, что это может быть обусловлено различным метаболическим статусом пациентов при включении в исследование, т. е. у больных без дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома связь сниженного уровня OM-1 с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями сильнее, чем у больных с наличием данных состояний. Таким образом, имеются сложные молекулярные взаимодействия между уровнем OM-1 и метаболическими нарушениями в отношении ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Опубликованных работ о роли OM-1 при острых коронарных синдромах немного, и результаты их противоречивы. Ряд исследователей рассматривают OM-1 как независимый фактор риска развития ИМ [13, 36]. В исследовании KOZANI установлено, что концентрация OM-1 в сыворотке крови ниже у пациентов с ИМ, чем у обследованных без ИБС. Показано, что уровень OM-1 в крови значительно увеличивается через 6 месяцев наблюдения у пациентов с ИМ и связан с уровнем С-реактивного белка и интерлейкина-18. Возможно, повышение уровня OM-1 может опосредовать уменьшение воспаления через 6 мес после ИМ [24]. P. Zhou и соавт. установили, что больные, имевшие после острого коронарного синдрома (ИМ/нестабильная стенокардия) более развитую сеть коллатерального кровоснабжения и, соответственно, более благоприятный прогноз, имели и более высокий уровень OM-1 в сыворотке крови [31]. Y. Zhu и соавт. сообщили, что функция миокарда у больных, перенесших ИМ, определяемая по фракции выброса левого желудочка, была значимо связана с уровнями OM-1 [37]. Результаты этого исследования показали, что OM-1 является новым АЦ, который подавляет негативное ремоделирование. A.C. Драганова и соавт. установили, что для больных ИБС как с острым коронарным синдромом, так и со стабильным течением ИБС характерен низкий уровень OM-1 в плазме крови. При этом наиболее низкие значения OM-1 выявлены у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и ожирением. Снижение концентрации OM-1 в крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и со стабильным

течением ИБС ассоциируется с индексом массы тела, полом пациента, а также тяжестью коронарного атеросклероза [6]. Кроме того, показано, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови может повышаться и при острых формах ИБС [38].

Описаны эффекты ОМ-1 на углеводный обмен у больных с постинфарктным кардиосклерозом. П.П. Кравчун и соавт. выявили снижение уровня ОМ-1 в сыворотке крови при нарастании степени инсулинорезистентности [39]. Вместе с тем в работе Z. Matloch и соавт. аналогичных закономерностей не установлено [40].

В ряде исследований показана ассоциация между носительством различных вариантов гена ОМ-1 (*ITLN1*) и ИБС, ожирением. При rs2274907 (A>T) варианте гена *ITLN1* происходит замена валина на аспарагиновую кислоту (Val109Asp) в самом ОМ-1. К. Jha и соавт. установили, что носительство АТ-генотипа rs2274907 варианта гена *ITLN1* увеличивает в индийской популяции (южная Индия) риск ИБС в 3 раза, а носительство А-аллеля этого гена ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,82 раза. Авторы также обнаружили связь между определенными генотипами rs2274907 варианта гена *ITLN1* и уровнями общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности [41]. Вместе с тем связь между различными генотипами rs2274908 варианта гена *ITLN1* и ИБС не установлена. В работе J. Jamshidi и соавт. на иранской популяции показано, что аллель T109 rs2274907 варианта гена *ITLN1* чаще встречается среди мужчин с ИБС, чем у здоровых мужчин. Поэтому, возможно, носительство этого аллеля является фактором риска развития ИБС у мужчин, т. к. аналогичных закономерностей у женщин не выявлено [42]. Вместе с тем носительство аллеля A109 варианта rs2274907 гена *ITLN1* в популяции жителей Турции было ассоциировано с увеличением риска тяжелой ИБС (стеноз $\geq 70\%$ при коронарной ангиографии) у женщин в 1,69 раза [43]. Кроме того, в исследовании Ж.Т. Исаковой и соавт. при обследовании больных кыргызской национальности с абдоминальным ожирением и практически здоровых добровольцев установлено, что носительство генотипа A109A rs2274907 варианта гена *ITLN1* ассоциировано с развитием абдоминального ожирения (отношение шансов — 3,12) [44].

В последние годы пристальное внимание исследователи уделяют изучению роли уровня ОМ-1 при ИБС не только в крови, но и в различных образцах ЖТ. Так, Y. Du и соавт. установили, что у пациентов с ИБС уровень ОМ-1 в сыворотке крови и ЭЖТ был значительно ниже, чем у пациентов без ИБС, и эта закономерность сохранялась после поправки на известные факторы риска. Вместе с тем авторы не обнаружили связи между уровнем ОМ-1 в сыворотке крови и подкожной ЖТ. Более того, у пациентов с ИБС наблюдалась более низкая экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ, окружающей стенозированные сегменты коронарных артерий, чем в сегментах коронарных артерий без стеноза [45]. Можно предположить, что тканеспецифическая экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ тесно связана с локальным коронарным атеросклерозом через паракринные и вазокринные механизмы. К. Narada и соавт., однако, установили, что экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ значительно выше у больных ИБС, чем у пациентов без ИБС [46], что противоречило выводам Y. Du и соавт. [45], возможно, из-за различий в исследуемых популяциях. Вместе с тем V.V. Miroshnikova и соавт. были получены данные о том, что экспрессия гена ОМ-1 в жировой ткани не отли-

чается у больных ИБС и обследованных без ИБС, но снижается у больных с ожирением [29]. На основании результатов исследований можно предположить, что изменение экспрессии ОМ-1 в ЖТ в большей степени связано с ожирением, а не с наличием ИБС. В экспериментальном исследовании A. Fernández-Trasancos и соавт. изучалось регулирование ЭЖТ экзогенным ОМ-1 и оценивалось его влияние на коронарные сосуды. Показано, что экзогенный ОМ-1, полученный из пуповинной крови, обладает кардиопротективными свойствами благодаря его воздействию на ЭЖТ, поглощение глюкозы и противовоспалительный ответ [47].

В работе L.A. Saddic и соавт. изучена взаимосвязь между уровнем экспрессии мРНК гена *ITLN1* в миокарде и уровнем циркулирующего ОМ-1 в сыворотке крови у больных после острой ишемии миокарда [48]. Образцы сыворотки крови и биопсийный материал левого желудочка брали в начале оперативного вмешательства и после 82-минутной ишемии. Было показано, что уровень мРНК ОМ-1 снижался в ткани левого желудочка после острой ишемии, тогда как концентрация ОМ-1 в сыворотке крови увеличивалась.

I. Jialal и соавт. выявили, что при метаболическом синдроме уровень ОМ-1 в подкожной ЖТ снижается [49]. Авторы данной работы подчеркивают, что нарушения в регуляции подкожной ЖТ могут быть связаны не только с метаболическим синдромом, но и с ассоциированными с ним состояниями, в том числе ИБС.

В настоящее время исследователями активно ведется поиск молекул, способных увеличивать уровень протективного АЦ — ОМ-1. Так, у 84 пациентов, не принимавших статины, с доклиническим атеросклерозом сонных артерий и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (> 130 мг/дл) была инициирована терапия аторвастатином (10–80 мг/сут). Через 12 мес лечение статинам сопровождалось повышением ранее сниженного уровня ОМ-1 в крови у больных [50]. Подобные результаты были получены у больных ИБС [51].

Кроме этого, Н.М. Alkuraishy и соавт., оценив эффекты терапии метформином у больных ИМ, предположили, что терапия этим препаратом приводит к увеличению уровня ОМ-1 в крови, и метформин может рассматриваться как потенциальный агент для профилактики ИМ у больных с сахарным диабетом 2 типа [52].

Полученные данные позволили исследователям предположить, что терапия, направленная на повышение уровня ОМ-1 в крови, и, возможно, самим ОМ-1 может быть новой альтернативой лечения ИБС [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений большой интерес исследователей к изучению одного из важнейших факторов риска ИБС — ожирения и его биомаркеров — АЦ как в сыворотке крови, так и в жировой ткани. Результаты опубликованных работ, посвященных оценке патогенетической и прогностической роли ОМ-1 при ИБС, во многом неоднозначны. Требуется дальнейшее изучение ассоциаций между уровнем этого АЦ в крови, в ЖТ, тяжестью поражения коронарного русла и прогнозом у больных с различными формами ИБС. Необходимо продолжить поиск новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию уровня ОМ-1.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Колодина Д.А., Драганова А.С. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание теста рукописи; Беляева О.Д. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Беркович О.А. — анализ данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kolodina, D.A., Draganova, A.S. — processing, analysis and interpretation of data, writing a test manuscript; Belyaeva, O.D. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Berkovich, O.A. — data analysis, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Колодина Диана Александровна / Kolodina, D.A. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8068-0873. <https://orcid.org/0000-0003-2889-0706>. E-mail: diana.kolodina@gmail.com

Драганова Анна Сергеевна / Draganova, A.S. — к. м. н., врач-кардиолог консультативно-диагностического центра НМИЦ им. В.А. Алмазова. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5299-5903. <https://orcid.org/0000-0002-9541-0947>. E-mail: anna.s.draganova@gmail.com

Беляева Ольга Дмитриевна / Belyaeva, O.D. — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8836-4768. <https://orcid.org/0000-0002-5349-2227>. E-mail: olgad.bel@gmail.com

Беркович Ольга Александровна / Berkovich, O.A. — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 3219-7167. <https://orcid.org/0000-0002-5358-5968>. E-mail: oberkovich@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5):3007. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Komajda M., Cosentino F., Ferrari R. et al. CICC Investigators Group. The ESC-EORP Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Long Term (CICD LT) registry. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes. 2021;7(1):28–33. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz057
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2987
- Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):125–131. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. Obesity and metabolism. 2021;18(2):125–131. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12367
- Чумакова Г.А., Покутнев А.П., Веселовская Н.Г. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):75–80. Chumakova G.A., Pokutnev A.P., Veselovskaya N.G. Specifics of myocardial infarction in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2017;(4):75–80. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-75-80
- Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А. и др. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(6):5–13. Draganova A.S., Polyakova E.A., Kolodina D.A. et al. Concentration omentin-1 in the serum of patients with coronary heart disease. Translational Medicine. 2019;6(6):5–13. (in Russian). DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-6-5-13
- Осипова Е.С., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):34–39. Osipova E.S., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Elykomov V.A. Risk factors of coronary arteries restenosis after stenting in postmenopausal women with obesity. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):34–39. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-34-39
- Tanaka K., Fukuda D., Sata M. Roles of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of coronary atherosclerosis — an update on recent findings. Circ. J. 2020;85(1):2–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0935
- Liu Z., Wang S., Wang Y. et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2019;284:230–236. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.033
- Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I. et al. The role of adipokines in health and disease. Biomedicine. 2023; 11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicine11051290
- Fadhil Jaafar A., Afrisham R., Fadaei R. et al. CCN3/NOV serum levels in coronary artery disease (CAD) patients and its correlation with TNF-α and IL-6. BMC Res. Notes. 2023;16(1):306. DOI: 10.1186/s13104-023-06590-x
- Garbuzova Striukova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V. et al. Adipokine-cytokine profile in patients with unstable atherosclerotic plaques and abdominal obesity. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(10):8937. DOI: 10.3390/ijms24108937
- Ali S., Alam R., Ahsan H., Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2023;33(3):483–493. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.11.023
- Sasso F.C., Pafundi P.C., Marfella R. et al. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: the prospective AIRE Study. Cardiovasc. Diabetol. 2019;18:1–13. DOI: 10.1186/s12933-019-0826-0
- Shioji K., Moriwaki S., Takeuchi Y. et al. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. Circ. J. 2007;71(5):675–680. DOI: 10.1253/circj.71.675
- Askin L., Duman H., Ozyildiz A. et al. Association between omentin-1 and coronary artery disease: pathogenesis and clinical research. Curr. Cardiol. Rev. 2020;16(3):198–201. DOI: 10.2174/1573403X16666200511085304
- Christodoulatos G.S., Antonakos G., Karampela I. et al. Circulating omentin-1 as a biomarker at the intersection of postmenopausal breast cancer occurrence and cardiometabolic risk: an observational cross-

- sectional study. *Biomolecules*. 2021;11(11):1609. DOI: 10.3390/biom11111609
18. Zhou Y., Zhang B., Hao C. et al. Omentin-A novel adipokine in respiratory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;19(1):73. DOI: 10.3390/ijms19010073
19. Karabulut S., Afsar C.U., Karabulut M. et al. Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BBA Clin.* 2016;6:138–142. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.10.002
20. Kadoğlu N.P.E., Lambadiari V., Gastounioti A. et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):606–612. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957
21. Dec P., Poniewierska-Baran A., Modrzejewski A., Pawlik A. The role of omentin-1 in cancers development and progression. *Cancers*. 2023;15(15):3797. DOI: 10.3390/cancers15153797
22. Martínez-García M.A., Montes-Nieto R., Fernández-Durán E. et al. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):E388–E396. DOI: 10.1210/jc.2012-3414
23. Martínez-García M.A., Moncayo S., Insenser M. et al. Metabolic cytokines at fasting and during macronutrient challenges: influence of obesity, female androgen excess and sex. *Nutrients*. 2019;11(11):2566. DOI: 10.3390/nu11112566
24. Feijóo-Bandín S., Aragón-Herrera A., Moraña-Fernández S. et al. Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(20):7711. DOI: 10.3390/ijms21207711
25. Sena C.M. Omentin: a key player in glucose homeostasis, atheroprotection, and anti-inflammatory potential for cardiovascular health in obesity and diabetes. *Biomedicines*. 2024;12(2):284. DOI: 10.3390/biomedicines12020284
26. Wu S.S., Liang Q.H., Liu Y. et al. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:368970. DOI: 10.1155/2013/368970
27. Lin S., Li X., Zhang J., Zhang Y. Omentin-1: protective impact on ischemic stroke via ameliorating atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2021;517: 31–40. DOI: 10.1016/j.cca.2021.02.004
28. Bai P., Abdullah F., Lodi M. et al. Association between coronary artery disease and plasma Omentin-1 levels. *Cureus*. 2021;13(8):e17347. DOI: 10.7759/cureus.17347
29. Miroshnikova V.V., Polyakova E.A., Pobozheva I.A. et al. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients. *Genet. Mol. Biol.* 2021;44(4):e20200441. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441
30. Recinella L., Orlando G., Ferrante C. et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front. Physiol.* 2020;11:578966. DOI: 10.3389/fphys.2020.578966
31. Zhou J.P., Tong X.Y., Zhu L.P. et al. Plasma Omentin-1 level as a predictor of good coronary collateral circulation. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017;24(9):940–948. DOI: 10.5551/jat.37440
32. Bolognani D., Dounousi E., Presta P. et al. Circulating Omentin-1 levels and altered iron balance in chronic haemodialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2022;15(2):303–310. DOI: 10.1093/ckj/sfab189
33. Onat A., Ademoglu E., Karadeniz Y. et al. Population-based serum omentin-1 levels: paradoxical association with cardiometabolic disorders primarily in men. *Biomark. Med.* 2018;12(2):141–149. DOI: 10.2217/bmm-2017-0197
34. Saely C.H., Leherer A., Muendlein A. et al. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk. *Data Brief.* 2015;6:158–161. DOI: 10.1016/j.dib.2015.11.065
35. Ozkan B., Ndumele C.E. Exploring the mechanistic link between obesity and heart failure. *Curr. Diabetes Rep.* 2023;23(12): 347–360. DOI: 10.1007/s11892-023-01526-y
36. Baig M., Alghalayini K.W., Gazzaz Z.J., Atta H. Association of serum Omentin-1, Chemerin, and Leptin with acute myocardial infarction and its risk factors. *Pak. J. Med. Sci.* 2020;36(6):1183–1188. DOI: 10.12669/pjms.36.6.2372
37. Zhu Y., Hu C., Du Y. et al. Time-dependent change in Omentin-1 level correlated with early improvement of myocardial function in patients with first anterior ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019;26(10):856–867. DOI: 10.5551/jat.47043
38. Luo J., He Z., Li Q. et al. Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1235953. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1235953
39. Кравчун П.П., Кадыкова О.И. Значение гормонов жировой ткани в патогенезе сахарного диабета 2 типа у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2015;(1):39–43. Kravchun P.P., Kadykova O.I. The importance of adipose tissue hormones in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in patients with post-infarction cardiosclerosis. *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015;(1):39–43. (in Russian).
40. Matloch Z., Kratochvilová H., Cinkajlová A. et al. Changes in omentin levels and its mRNA expression in epicardial adipose tissue in patients undergoing elective cardiac surgery: the influence of type 2 diabetes and coronary heart disease. *Physiol. Res.* 2018;67(6): 881–890. DOI: 10.33549/physiolres.933909
41. Jha C.K., Mir R., Elfaki I. et al. Evaluation of the association of Omentin 1 rs2274907 A>T and rs2274908 G>A gene polymorphisms with coronary artery disease in indian population: a case control study. *J. Personal. Med.* 2019;9(2):30. DOI: 10.3390/jpm9020030
42. Jha C.K., Mir R., Elfaki I. et al. Reply to comment: evaluation of the association of Omentin 1 rs2274907 A>T and rs2274908 G>A gene polymorphisms with coronary artery disease in indian population: a case-control study. *J. Pers. Med.* 2020;10(4):194. DOI: 10.3390/jpm10040194
43. Güçlü-Geyik F., Erkan A.F., Özüyük A.S. et al. Val109Asp polymorphism in Intelectin 1 gene is associated with coronary artery disease severity in women. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2022;50(1):34–45. DOI: 10.5543/tkda.2022.21003
44. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Айтбаев К.А. и др. Ассоциация полиморфных вариантов неаллельных генов ADIPOQ, MTHFR, PON1, KCNJ11, TCF7L2, ITLN1 и PPARG с клинико-лабораторными показателями среди пациентов с ожирением в Кыргызской республике. *Молекулярная медицина*. 2022;20(5):42–52. Isakova J.T., Kipen V.N., Aitbaev K.A. et al. Association of polymorphic variants of non-allelic genes ADIPOQ, MTHFR, PON1, KCNJ11, TCF7L2, ITLN1 and PPARG with clinical and laboratory parameters among obese patients from Kyrgyz Republic. *Molecular medicine*. 2022;20(5): 42–52. (in Russian). DOI: 10.29296/24999490-2022-05-06
45. Du Y., Ji Q., Cai L. et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:90. DOI: 10.1186/s12933-016-0406-5
46. Klein C., Ninni S., Coisne A. et al. Omentin-1, epicardial fat and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;255:224–225. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.021
47. Fernández-Trasancos Á., Agra R.M., García-Acuña J.M. et al. Omentin treatment of epicardial fat improves its anti-inflammatory activity and paracrine benefit on smooth muscle cells. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(6):1042–1049. DOI: 10.1002/oby.21832
48. Saddic L.A., Nicoloso S.M., Gupta O.T. et al. Joint analysis of left ventricular expression and circulating plasma levels of Omentin after myocardial ischemia. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):87. DOI: 10.1186/s12933-017-0567-x
49. Pahwa R., Singh A., Adams-Huet B. et al. Increased inflammasome activity in subcutaneous adipose tissue of patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021;37(3):e3383. DOI: 10.1002/dmrr.3383
50. Kadoğlu N.P.E., Kassimis G., Patsourakos N. et al. Omentin-1 and vaspin serum levels in patients with pre-clinical carotid atherosclerosis and the effect of statin therapy on them. *Cytokine*. 2021;138:155364. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155364
51. Kadoğlu N.P.E., Velidakis N., Khattab E. et al. The interplay between statins and adipokines. Is this another explanation of statins' 'pleiotropic' effects? *Cytokine*. 2021;148:155698. DOI: 10.1016/j.cyt.2021.155698
52. Jung H.N., Jung C.H. The role of anti-inflammatory adipokines in cardiometabolic disorders: moving beyond adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13529. DOI: 10.3390/ijms222413529 

Поступила / Received: 01.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.05.2024