

УДК 616.127-005.4-02:616.13-004.6:611.018.26

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.107><https://elibrary.ru/OIGGHV>

## Современные представления о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца

Михаил Владимирович Осиков<sup>1,2</sup>✉, Лидия Александровна Эфрос<sup>1</sup>,  
Сергей Михайлович Черепенин<sup>1,2</sup>, Илья Владимирович Трушин<sup>1,2</sup>,  
Юрий Иванович Агеев<sup>1</sup>, Алексей Анатольевич Федосов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

✉ [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)

### Аннотация

**Введение.** Распространенность абдоминального ожирения и его ассоциация с ишемической болезнью сердца являются предпосылкой для изучения взаимосвязей на молекулярном уровне за счет секретируемых жировой тканью адипокинов.

**Цель** — провести критический анализ данных, представленных в доступных источниках, индексированных в базах данных (Российский индекс научного цитирования и PubMed) за период 2018–2026 гг., посвященных патогенетической взаимосвязи абдоминального ожирения и ишемической болезни сердца посредством эффектов адипокинов.

**Результаты.** Широкий спектр (более 600) адипокинов может быть дифференцирован в зависимости от их участия в атерогенезе как ключевом субстрате ишемической болезни сердца на про- и антиатерогенные и адипокины с неопределенной ролью. Механизмы действия адипокинов проатерогенного влияния (лептин, хемерин, резистин, липокалин-2, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и др.) включают в себя формирование хронического воспаления с активацией синтеза провоспалительных цитокинов, С-реактивный белок, окислительного стресса, дислипидемии, опосредованных дисфункцией эндотелия, гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса сосудистой стенки, избыточным образованием пенистых клеток. Роль адипокинов антиатерогенного действия (адипонектин, FGF-21, програнулин и др.) реализуется за счет изменения липидного профиля плазмы, противовоспалительных, антиоксидантных свойств. Адипокины с неопределенной ролью в атерогенезе (адипсин, IL-17, оментин и др.) являются объектом пристального изучения и уточнения их роли в патогенезе ишемической болезни сердца. Представленная информация расширяет имеющиеся сведения о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца, является предпосылкой для проведения дальнейших исследований и совершенствования диагностических, прогностических, терапевтических, профилактических синергичных стратегий у больных с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением в клинической практике, в т. ч. в контексте персонализированной биомолекулярной медицины, направленной на снижение глобального бремени атеросклероза.

**Ключевые слова:** адипокины, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, патогенез

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Конфликт интересов.** М. В. Осиков — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимал участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Современные представления о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца/М. В. Осиков, Л. А. Эфрос, С. М. Черепенин [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 107–128. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.107>. EDN: <https://elibrary.ru/OIGGHV>.

## Current Understanding of the Role of Adipokines in the Pathogenesis of Coronary Heart Disease

Mikhail V. Osikov<sup>1,2✉</sup>, Lydia A. Efros<sup>1</sup>, Sergey M. Cherepenin<sup>1,2</sup>, Ilya V. Trushin<sup>1,2</sup>, Yuri I. Ageev<sup>1</sup>, Alexey A. Fedosov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉ prof.osikov@yandex.ru

### Abstract

**Introduction.** The prevalence of abdominal obesity and its association with coronary artery disease are prerequisites for studying the relationships at the molecular level due to adipokines secreted by adipose tissue.

**Purpose** is to conduct a critical analysis of the data presented in available sources indexed in the databases of the Russian Science Citation Index and PubMed for the period mainly 2018–2026, devoted to the pathogenetic relationship of abdominal obesity and coronary heart disease through the effects of adipokines.

**Results.** A wide range (over 600) of adipokines can be differentiated depending on their involvement in atherogenesis as a key substrate of coronary heart disease into pro- and antiatherogenic and adipokines with an uncertain role. The role of antiatherogenic adipokines is realized by changing the lipid profile of plasma, anti-inflammatory, antioxidant properties. Adipokines with an uncertain role in atherogenesis are the object of close study and clarification of their role in the pathogenesis of coronary heart disease. The presented information expands the available information on the role of adipokines in the pathogenesis of coronary heart disease, and is a prerequisite for further research and improvement of diagnostic, prognostic, therapeutic, and preventive synergistic strategies in patients with coronary heart disease and abdominal obesity in clinical practice, including in the context of personalized biomolecular medicine aimed at reducing the global burden of atherosclerosis.

**Keywords:** adipokines, obesity, atherosclerosis, coronary heart disease, pathogenesis

**Funding.** The authors declare the absence of external funding.

**Conflict of interest.** Mikhail V. Osikov is a editorial board member of the *Ural Medical Journal*; he did not participate in the review and peer-review of the material, as well as in the decision to publish it. The other authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest.

**For citation:** Osikov MV, Efros LA, Cherepenin SM, Trushin IV, Ageev YuI, Fedosov AA. Current understanding of the role of adipokines in the pathogenesis of coronary heart disease. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):107–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.107>. EDN: <https://elibrary.ru/OIGGHV>.

© Осиков М. В., Эфрос Л. А., Черепенин С. М., Трушин И. В., Агеев Ю. И., Федосов А. А., 2026

© Osikov M. V., Efros L. A., Cherepenin S. M., Trushin I. V., Ageev Yu. I., Fedosov A. A., 2026

### Список сокращений

АО — абдоминальное ожирение

АФК — активные формы кислорода

ГМК — гладкомышечные клетки

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛПНП и ЛПВП — липопротеины низкой и высокой плотности соответственно

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

**цАМФ** — циклический аденозинмонофосфат; **цАМФ-ПКА** — циклический аденозинмонофосфат протеинкиназа А

**1cSREBP-1c** — стерол-регуляторного элемент-связывающего фактора транскрипции 1c (*англ.* sterol regulatory element-binding protein)

**Akt** — протеинкиназа В (*англ.* protein kinase B)

**AMP-** — активированная протеинкиназа (*англ.* AMP-activated protein kinase)

**APN** — аминопептидаза N (*англ.* aminopeptidase N)

**apoE<sup>-/-</sup>** — аполипопротеин E (*англ.* apolipoprotein E)

**BCAA** — аминокислоты с разветвленной цепью (*англ.* branched-chain amino acids)

**BMPs** — костные морфогенетические белки (*англ.* bone morphogenetic proteins)

**CCRL2** — хемокин-подобный рецептор с C-C мотивом 2 (*англ.* chemokine C-C motif receptor-like 2)

**ChemR23** — рецептор хемерина 23 или хемокиноподобный рецептор (*англ.* chemokine-like receptor 1)

**CMKLR1** — хемокин-подобный рецептор 1 (*англ.* chemokine-like receptor 1)

**CTRP** — белки семейства C1q/фактора некроза опухоли-родственные (*англ.* C1q/tumor necrosis factor-related proteins)

**CXCL-16** — белок, опосредующий направленную миграцию иммунных клеток, принадлежащий к семейству CXC (*англ.* C-X-C motif chemokine ligand 16)

**diHOMEs** — дигидрокси-производные линолевой кислоты (*англ.* dihydroxy-octadecenoic acids)

**eNOS** — эндотелиальная синтаза оксида азота (*англ.* endothelial nitric oxide synthase)

**ERK** — внеклеточная киназа, регулируемая сигналом (*англ.* extracellular signal-regulated kinase)

**FABP4** — белок, связывающий жирные кислоты 4 (*англ.* fatty acid-binding protein 4)

**FAHFA** — эфиры жирных кислот с гидроксигирными кислотами (*англ.* fatty acid esters of hydroxy fatty acids)

**FGF-21** — фактор роста фибробластов 21 (*англ.* fibroblast growth factor 21)

**GPR1** — G-белок-связанный рецептор 1 (*англ.* G protein-coupled receptor 1)

**GSK3 $\beta$**  — гликогенсинтаза-киназа 3-бета (*англ.* glycogen synthase kinase 3 beta)

**HUVEC** — эндотелиальных клеток пупочной вены человека (*англ.* human umbilical vein endothelial cells)

**ICAM-1** — молекула межклеточной адгезии 1-го типа (*англ.* intercellular adhesion molecule 1)

**IGF-1** — инсулиноподобный фактор роста 1 (*англ.* insulin-like growth factor 1)

**IL** — интерлейкин (*англ.* interleukin)

**JAK** — янус-киназа (*англ.* Janus kinase)

**Ldlr<sup>-/-</sup>** — рецептор липопротеинов низкой плотности (*англ.* low-density lipoprotein receptor)

**LXR- $\alpha$**  — печеночный X-рецептор  $\alpha$  (*англ.* liver X receptor  $\alpha$ )

**MAPK** — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* mitogen-activated protein kinase)

**MCP-1** — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* monocyte chemotactic protein 1)

**miRNAs** — микроРибонуклеиновые кислоты (*англ.* micro ribonucleic acids)

**MMP** — матриксная металлопротеиназа (*англ.* matrix metalloproteinase)

**mTOR** — механическая мишень рапамицина (*англ.* mammalian target of rapamycin)

**NAD<sup>+</sup>** — никотинамидадениндинуклеотид (*англ.* nicotinamide adenine dinucleotide)

**NAMPT** — никотинамидфосфорибозилтрансфераза (*англ.* nicotinamide phosphoribosyltransferase)

**NF- $\kappa$ B** — ядерный фактор  $\kappa$ B (*англ.* nuclear factor  $\kappa$ B)

**NGAL** — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (*англ.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

**NLRP3** — NOD-подобный рецептор семейства 3, содержащего пириновый домен (*англ.* nod-like receptor family pyrin domain containing 3)

**PAI-1** — ингибитор активатора плазминогена 1 (*англ.* plasminogen activator inhibitor 1)

**PPAR** — рецептор активации пролиферации пероксисом (*англ.* peroxisome proliferator-activated receptor)

**RARRES2** — белок 2, реагирующий на ретиноевую кислоту (*англ.* retinoic acid receptor responder 2)

**STAT** — передатчик сигнала и активатор транскрипции (*англ.* signal transducer and activator of transcription)

**TLR4** — толл-подобный рецептор 4 (*англ.* Toll-like receptor 4)

**TNF- $\alpha$**  — фактор некроза опухоли  $\alpha$  (*англ.* tumor necrosis factor  $\alpha$ )

**VCAM-1** — молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа (*англ.* vascular cell adhesion molecule 1)

**VEGF** — вазоэндотелиальный фактор роста (*англ.* vascular endothelial growth factor)

## Введение

Увеличение распространенности ожирения является актуальной медико-социальной проблемой преимущественно за счет ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и прежде всего с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС); ожирение рассматривается как ключевой фактор риска ССЗ<sup>1</sup>. Распространенность ожирения среди взрослых во всем мире увеличивается: с 2000 г. в 1,5 раза, с 1990 г. в 2 раза; в настоящее время в мире живет более 1 млрд человек<sup>2</sup> с ожирением [1].

Взаимосвязи ожирения и ИБС сложны и недостаточно изучены на молекулярном уровне. Большое внимание уделяется концепции, согласно которой абдоминальное ожирение (АО) вызывает хроническую системную воспалительную реакцию. Изучение биомолекул, секретируемых клетками жировой ткани при АО (адипокинов), и их эффектов является важным направлением в современной медицине. Адипокины, являясь эндогенными биологически активными медиаторами, секретируемыми висцеральными адипоцитами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. Адипокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем, как в нормальных условиях, так и в ответ на патологические воздействия [2].

В настоящее время висцеральную жировую ткань рассматривают как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и ССЗ [3].

В условиях АО формируется дисфункция жировой ткани, когда увеличивается ее объем за счет увеличения размера и/или количества адипоцитов, наблюдается инфильтрация иммунными клетками, формируется воспаление, изменяется секреция адипокинов [4, 5]. Дисфункция жировой ткани при АО и др. нарушениях обмена веществ выступает ключевым механизмом в патогенезе ИБС [6, 7]. Риск атеросклероза увеличивается в 2–4 раза у пациентов с АО [8].

Известно, что морфологическим субстратом ИБС в подавляющем большинстве случаев выступает атеросклероз, который инициируется дисфункцией эндотелия, накоплением липопротеинов в субэндотелиальном пространстве артерий, что способствует миграции лейкоцитов, прежде всего моноцитов и лимфоцитов, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) с последующим локальным хроническим воспалением и признаками низкоинтенсивного воспаления на системном уровне [9, 10]. В свою очередь, АО, помимо

<sup>1</sup> World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva : World Health Organization, 2020. VIII, 77, [3] p. URL: <https://clck.su/CmHxD> (date of access: 22.01.2026).

<sup>2</sup> World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva : World Health Organization, 2021. X, 121, [1] p. URL: <https://clck.su/bszfu> (date of access: 22.01.2026).

накопления энергии, связано с формированием провоспалительного фенотипа, что проявляется повышением концентрации провоспалительных биомаркеров в крови из жировой ткани (CXCL-16, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1<sup>1</sup>) и других тканей организма за счет активации внутриклеточных сигнальных путей, связанных с NF- $\kappa$ B, MAPK<sup>2</sup> и др. [11]. На макрофаги в норме приходится менее 10 % клеток жировой ткани и более 50 % при ожирении, преимущественно M1 фенотипа [12]. При АО низкоинтенсивное системное воспаление приводит к гипоксии, фиброзу, реорганизации экстрацеллюлярного матрикса, изменению ангиогенеза и в итоге к органной дисфункции. Кроме того, принципиальным является при АО способ увеличения объема жировой ткани: при гипертрофии преимущественно увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, гиперплазии — противовоспалительных с соответствующими эффектами и последствиями [6, 13].

Понимание механизмов участия АО, дисфункции жировой ткани и адипокинов в инициации и прогрессировании ИБС позволит расширить круг мишеней для терапевтического и профилактического вмешательства, пересмотреть представления о диагностических и прогностических критериях этого заболевания. Ряд адипокинов, в частности адипонектин, рассматриваются как маркеры прогнозирования риска смертности, особенно у лиц с кардиометаболическими сопутствующими заболеваниями. В отличие от обычных маркеров, например, N-концевого про-B-типа натриуретического пептида, указывающего на гемодинамический стресс, или тропонинов, сигнализирующих о повреждении сердечной мышцы, адипонектин отражает более обширный спектр патологических процессов. Адипонектин выявляет метаболические нарушения, эндотелиальный стресс и хроническое воспаление, что позволяет идентифицировать фенотипы высокого риска, которые часто остаются незамеченными при использовании кардиоспецифических маркеров, особенно у пациентов с атеросклерозом. Это подчеркивает ценность адипонектина как экономически выгодного маркера для оценки рисков и разработки стратегий лечения, а также для распределения ресурсов в кардиологии [14].

**Цель настоящей работы** — провести критический анализ данных, представленных в доступных источниках, индексированных в базах данных Российского индекса научного цитирования и PubMed за период 2018–2026 гг., посвященных патогенетической взаимосвязи АО и ИБС посредством эффектов адипокинов.

### Материалы и методы

Для проведения литературного обзора в базах данных (PubMed и Российский индекс научного цитирования) произведен поиск соответствующих исследований за 2018–2026 гг. по ключевым словам «адипокины, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, патогенез». Исключены тезисы без полных текстов. Из каждого включенного исследования извлечена следующая информация: авторы, год публикации, область, план исследования. Стратегия поиска выявила 920 записей из PubMed и 23 из Российского индекса научного цитирования. После исключения дублирующих и нерелевантных записей для обзора проведен анализ 80 литературных источников.

<sup>1</sup> CXCL-16 — белок, опосредующий направленную миграцию иммунных клеток, принадлежащий к семейству CXC (*англ.* C-X-C motif chemokine ligand 16). IL — интерлейкин (*англ.* interleukin). TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$  (*англ.* tumor necrosis factor  $\alpha$ ). MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* monocyte chemoattractant protein 1).

<sup>2</sup> NF- $\kappa$ B — ядерный фактор  $\kappa$ B (*англ.* nuclear factor  $\kappa$ B). MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* mitogen-activated protein kinase).

## Результаты и обсуждение

### Общая характеристика адипокинов

Адипокины (адипоцитокины) — совокупность биологически активных веществ, преимущественно пептидной природы, включая гормоны, цитокины, факторы роста, хемокины, ферменты и др., синтезируются адипоцитами (основными клетками жировой ткани), клетками стромально-сосудистого комплекса (преадипоцитами, эндотелиальными и иммунными клетками, фибробластами), а также различными популяциями лейкоцитов [15].

К наиболее известным адипокинам относят лептин, адипонектин, резистин, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, VEGF, IGF-1<sup>1</sup>, висфатин, адипсин, васпин, хемерин, програнулин, липокалин-2, аплеин, оментин, несфатин-1, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1 (*англ.* plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) и др. [3, 16, 17]. Преимущественные мишени адипокинов — это сами жировые клетки, иммунные клетки, остеобласты, нейроны, клетки сетчатки,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, гепатоциты, эндотелиоциты, кардиомиоциты, ГМК сосудов и др. (рис).

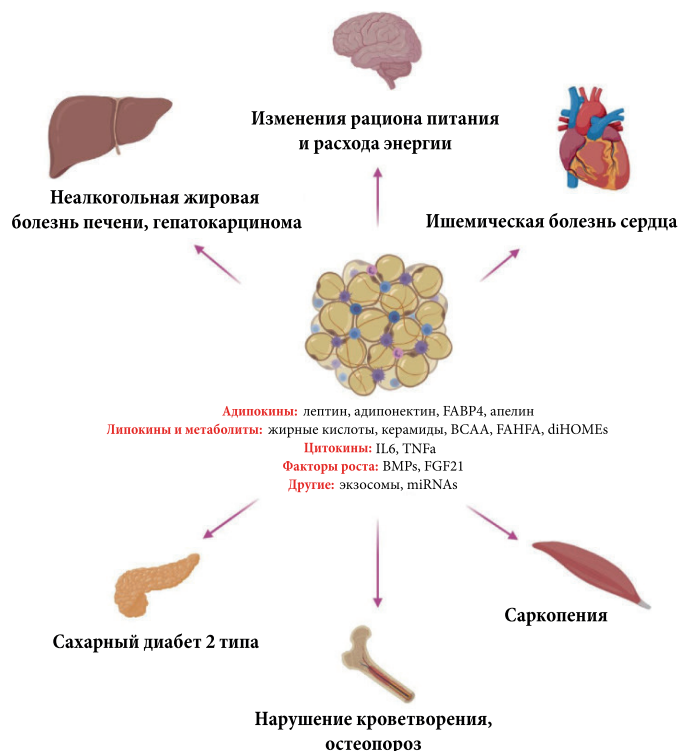


Рис. Адипокины и их эндокринные эффекты в организме при АО.

По Ф. Фаваретто и др. (*англ.* F. Favaretto et al., 2022) [17]:

FABP4 — белок, связывающий жирные кислоты 4 (*англ.* fatty acid-binding protein 4);  
BCAA — аминокислоты с разветвленной цепью (*англ.* branched-chain amino acids);  
FAHFA — эфиры жирных кислот с гидроксигирными кислотами (*англ.* fatty acid esters of hydroxy fatty acids); diHOMEs — дигидрокси-производные линолевой кислоты (*англ.* dihydroxy-octadecenoic acids); BMPs — костные морфогенетические белки (*англ.* bone morphogenetic proteins); miRNAs — микроРибонуклеиновые кислоты (*англ.* micro ribonucleic acids)

<sup>1</sup> VEGF — вазоэндотелиальный фактор роста (*англ.* vascular endothelial growth factor). IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 (*англ.* insulin-like growth factor 1).

Плейотропный характер действия адипокинов реализуется за счет про- и противовоспалительного, про- и антиапоптогенного, про- и антиоксидантного эффектов, активации и ингибиции пролиферации клеток и других механизмов. В контексте патогенеза ИБС целесообразно, принимая во внимание атеросклероз как ключевой субстрат этой патологии, выделить среди адипокинов три группы веществ: 1) проатерогенного действия; 2) антиатерогенного действия; 3) неопределенной роли в атерогенезе [7].

### **Адипокины проатерогенного действия**

*Лептин* открыт в 1994 г., имеет молекулярную массу 16 кДа, состоит из 167 аминокислот. Синтезируется, помимо жировой ткани, скелетными мышцами, плацентой, слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, кардиомиоцитами и др. клетками. Регулирует энергетический гомеостаз и массу тела за счет ингибирования орексигенного и стимуляции анорексигенного пути, репродуктивную функцию, артериальное давление и др. [8, 18]. Секреция лептина подчиняется циркадному ритму, достигая пика ночью и уменьшаясь в течение дня, контролируется инсулином и глюкокортикоидами.

При АО, когда регистрируется высокая концентрация лептина в сыворотке, необходимо принимать во внимание, что лептин-резистентными являются гипоталамус, печень, поджелудочная железа и скелетные мышцы, но не стенка сосудов, миокард, иммунные клетки и тромбоциты [8]. Плейотропные эффекты лептина обусловлены экспрессией его рецепторов LepR (представлены длинной и короткой формами, в атерогенных эффектах задействована преимущественно длинная форма) в различных тканях, включая жировую, сердце, мышцы, легкие, кишечник, печень и гипоталамус [18]. После активации LepR внутриклеточные сигнальные пути включают JAK, MAPK, ERK и пути аденозин-5'-монофосфат-активированной протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназу, активатор транскрипции STAT<sup>1</sup> и др.

Существует корреляция между генетическими вариациями в гене *LEPR* и более высокой восприимчивостью к ССЗ [19]. Многочисленные данные свидетельствуют, что повышение концентрации лептина является фактором ускорения коронарного атерогенеза [7, 18–20]. Проатерогенные эффекты лептина обусловлены его участием в развитии дислипидемии, хронического воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, а его ключевыми мишенями выступают макрофаги, эндотелиоциты и ГМК сосуды.

Связываясь с рецепторами на моноцитах, лептин индуцирует их хемотаксис, активацию, трансформацию в макрофаги с последующей поляризацией до M1 фенотипа и дальнейшим превращением в пенные клетки [21]. В свою очередь, активированные макрофаги увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12 и TNF-α), которые повышают экспрессию лептина в жировой ткани, создавая петлю обратной связи и формируя порочный круг в атерогенезе. Установлена корреляция между концентрацией в крови лептина и IL-6. Эозинофилы и В-клетки под влиянием лептина также секретируют провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6). Лептин влияет на дифференцировку Т-клеток, повышая синтез цитокинов, инициирующих Th1- и Th17-зависимые пути и ингибирующих Th2- и Treg-зависимые пути [7].

Под влиянием лептина эндотелиоциты избыточно синтезируют провоспалительные медиаторы, включая MCP-1, С-реактивный белок (СРБ), TNF-α и IL-6, вазоконстриктор

<sup>1</sup> JAK — янус-киназа (англ. Janus kinase). ERK — внеклеточная киназа, регулируемая сигналом (англ. extracellular signal-regulated kinase). STAT — передатчик сигнала и активатор транскрипции (англ. signal transducer and activator of transcription).

эндотелин-1, PAI-1, увеличивают экспрессию тканевого фактора, молекул межклеточной адгезии 1-го типа (*англ.* intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток 1-го типа (*англ.* vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), рецептора VEGF [8, 22]. Повышение концентрации лептина ассоциировано со снижением эффектов оксида азота (II), нарушением сосудистого тонуса, проагрегантными и прокоагулянтными эффектами, тромбоцитозом, усилением образования супероксид-анион радикала и др. активных форм кислорода (АФК) [23]. IL-6 вызывает эндотелиальную дисфункцию, увеличивает адгезивный потенциал стенок кровеносных сосудов, повышая экспрессию ICAM-1 и др. адгезивных молекул, способствует образованию пенных клеток и нестабильных бляшек. Гиперлептинемия тесно ассоциирована с увеличением концентрации СРБ: провоспалительные цитокины стимулируют его синтез гепатоцитами, сам лептин — эндотелиоцитами. СРБ ингибирует регенерацию эндотелиальных клеток, связывается с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), повышая их доступность для макрофагов [24].

Лептин стимулирует пролиферацию ГМК сосудов за счет повышенной экспрессии циклина D1 и  $\beta$ -катенина, увеличивает миграцию ГМК, опосредованную матриксной металлопротеиназой 9 (*англ.* matrix metalloproteinase 9, MMP-9), пролиферацию и сократимость через Rho-киназа-зависимый путь [8, 24]. Под влиянием лептина в ГМК повышается синтез белков внеклеточного матрикса — MMP-2, MMP-9, коллагена I и IV, фибронектина и про-фиброгенных факторов, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$  (*англ.* transforming growth factor  $\beta$ ) и фактор роста соединительной ткани, инициируется смена фенотипа атеросклеротических бляшек с высоким риском формирования нестабильных бляшек. Лептин через JAK2- и MAPK-зависимые пути повышает экспрессию в ГМК белка тромбоспондина-1 — важного посредника в атерогенных эффектах лептина: фенотипической перестройке ГМК, образовании пенных клеток [8, 25, 26].

*Резистин* — это богатый цистеином адипокин с массой около 12 кДа, состоящий из 108 аминокислотных остатков, синтезируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, а также моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами. Рецепторы для резистина неспецифичны, он может связываться на моноцитах с Toll-подобным рецептором-4 (*англ.* Toll-like receptor 4, TLR4), рецептором белка-1, связанным с аденилилциклазой, декорином и др. [27]. Показана сильная связь между повышенным уровнем резистина и высокой концентрацией СРБ, количеством и объемом тромбоцитов, сывороточным и тромбоцитарным P-селектином, фибриногеном в плазме, антигеном PAI-1, а также с худшими исходами у пациентов с ИБС [28]. Предполагают, что полиморфизм 420C/G гена резистина связан с высокой концентрацией резистина в крови и с более высоким риском сердечно-сосудистых событий [29]. Показана роль эндоканнабиноидной системы в реализации эффектов резистина, через каннабиноидный рецептор-1 резистин изменяет функцию макрофагов [30].

Проатерогенные эффекты резистина обусловлены несколькими механизмами. Связывание резистина с TLR4, приводит к активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B и синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1) [31]. Резистин увеличивает проницаемость эндотелиальных клеток коронарных артерий, вызывает вазоконстрикцию через увеличение экспрессии эндотелина-1, снижение эндотелиальной синтазы оксида азота (*англ.* endothelial nitric oxide synthase, eNOS) и синтеза оксида азота (II) в культуре эндотелиоцитов коронарных артерий, что в определенной мере обусловлено индукцией окислительного стресса: снижением митохондриального мембранного потенциала, активности каталазы и супероксиддисмутазы. Резистин повышает адгезивность эндотелиоцитов за счет

экспрессии адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1, а также синтез провоспалительных цитокинов [32]. Резистин увеличивает пролиферацию и гипертрофию ГМК в стенке коронарных сосудов, синтез эндотелина-1, VCAM-1 и MCP-1 гладкими миоцитами. Представлены данные о роли резистина в формировании дислипидемии и активации поглощения холестерина пенистыми клетками, особенно в условиях гипергликемии [33, 34]. Резистин способен трансформировать атеросклеротические бляшки в нестабильные, в т. ч. за счет инфильтрации их нейтрофилами.

Хемерин открыт в 2003 г. как белок с молекулярной массой около 16 кДа, состоящий из 143 аминокислот (продукт метаболизма пре- и прохемерина), кодируется геном белка 2, реагирующего на ретиноевую кислоту (*англ.* retinoic acid receptor responder 2, RARRES2), секретируется преимущественно пролиферирующими и дифференцирующимися адипоцитами и часто описывается как провоспалительный хемотаксический адипокин, наряду с участием в контроле метаболизма и канцерогенеза [15]. Показана экспрессия хемерина в макрофагах, ГМК сосудах, фибробластах, миокарде, легочной ткани и селезенке [35]. Концентрация хемерина в плазме увеличивается при АО и ассоциирована с ССЗ, включая ИБС и артериальную гипертензию [36]. Высокая концентрация хемерина в периаортальной и перикоронарной жировой ткани, а также в плазме, коррелируют с аортальным и коронарным атеросклерозом и вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [37]. Хемерин является независимыми предиктором сосудистого ремоделирования и прогрессирования атеросклероза. Связывается с тремя типами рецепторов преимущественно на адипоцитах: хемокин-подобным рецептором 1 (*англ.* chemokine-like receptor 1, CMKLR1), G-белок-связанным рецептором 1 (*англ.* G protein-coupled receptor 1, GPR1) и хемокин-подобным рецептором с C-C мотивом 2 (*англ.* chemokine C-C motif receptor-like 2, CCRL2), из которых основным является CMKLR1, также известный как рецептор хемерина 23 или хемокиноподобный рецептор (*англ.* chemokine-like receptor 1, ChemR23), который экспрессируется на многих клетках, включая дендритные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и др. Внутриклеточные сигнальные пути включают MAPK и АКТ (протеинкиназа B, *англ.* protein kinase B), одновременно активируется фосфорилирование NF-κB и ингибируется синтез циклического аденозинмонофосфата (*англ.* cyclic adenosine monophosphate, цАМФ). Показана способность хемерина активировать накопление липидов в субэндотелии и развитие нестабильных атеросклеротических бляшек [38]. Эффекты хемерина предполагают сложную, контекстно-зависимую роль при воспалении, зависят от состояния микросреды, доступности рецепторов, активности др. лигандов и сопряженных сигнальных путей на определенном этапе атерогенеза [39]. Так, активируя путь NF-κB, хемерин увеличивает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, вызывает активацию и дисфункцию эндотелиоцитов, усиливает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников с помощью MAPKp38, одновременно снижая их апоптоз [35, 37, 40]. Хемерин активирует β2-интегрины на моноцитах, облегчая их плотную адгезию к эндотелиальным клеткам, аккумуляцию, проникновение в субэндотелий и дальнейшую трансформацию в пенистые клетки [41]. В то же время он демонстрирует противовоспалительные свойства, активируя путь Akt/eNOS, который усиливает экспрессию eNOS и синтез оксида азота (II) и ингибирует TNF-α-индуцированную экспрессию VCAM-1, ICAM-1, E-селектин и адгезию моноцитов [15]. Хемерин стимулирует пролиферацию и миграцию ГМК сосудов посредством АФК-зависимого фосфорилирования сигнальных путей Akt и ERK. Вызывает вазоконстрикцию, взаимодействуя с рецепторами на ГМК, что снижает уровень цАМФ

и активирует сигнализацию ERK1/2 и генерацию АФК. Косвенно вазоконстрикция связана с активацией его метаболитом хемерин-9 симпатической нервной системы, особенно в условиях окислительного стресса [42]. Последний обусловлен активацией CMKLR1 в адипоцитах, увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и АФК [15]. Выявлена положительная связь между концентрацией в плазме хемерина и высокочувствительного СРБ, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, PAI-1, фактор фон Виллебранда, триглицеридов, а также резистина и лептина [35]. Хемерин, как и хемоаттрактант, в условиях дисфункции эндотелия вызывает миграцию клеток врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки, во внутрисосудистое пространство, что опосредовано его взаимодействием с рецептором CMKLR1 на различных иммунных клетках. Показано, что хемерин активирует нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, генерацию ими АФК, синтез провоспалительных цитокинов. Трансформация макрофагов M0 в макрофаги M1 сопровождается резким увеличением содержания в них мРНК хемерина, в то время как экспрессия хемерина в макрофагах M2 снижена [43]. Эти эффекты способны активировать сигнальные пути P13K/Akt и MAPK, что приводит к усилению воспалительных реакций и повышению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и их миграции в сосудистую стенку — одному из ключевых этапов формирования атеросклеротической бляшки. Однако некоторые исследования предполагают, что хемерин может также проявлять защитные свойства, включая стимуляцию синтеза оксида азота и улучшение состояния эндотелия [44]. Таким образом, роль хемерина в атерогенезе до конца не ясна.

*Липокалин-2, или липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL),* — это гликопротеин массой 25 кДа, экспрессируемый в адипоцитах, нейтрофилах, остеобластах, нефроцитах, гепатоцитах и макрофагах, в первую очередь проявляющий антимикробные свойства, активирующий синтез провоспалительных цитокинов и регулирующий гомеостаз глюкозы, железа, дифференцировку и пролиферацию клеток, воспаление, фиброз [7, 44]. Первоначально NGAL выделен из специфических гранул нейтрофилов в местах инфекции и воспаления. Многочисленные исследования показали, что концентрация NGAL в сыворотке положительно коррелирует с тяжестью и летальностью при ИБС, факторами риска атеросклероза, что обусловлено его проатерогенными эффектами, а сам NGAL является чувствительным и специфическим биомаркером риска ИБС [45]. Проатерогенное действие NGAL реализуется через активацию воспаления, адгезию клеток к сосудистой стенке, образование пенистых клеток и нестабильных бляшек. Показано, что эффекты зависят от стадии атерогенеза и в большей степени реализуются на поздних этапах. NGAL усиливает синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и MCP-1 в активированных макрофагах и ГМК коронарных артерий [44, 46]. Образует комплекс с MMP-9, предотвращая ее деградацию, усиливает протеолитическую активность, тем самым участвуя в ремоделировании сосудов; комплекс NGAL/MMP9 обнаружен в атеросклеротических бляшках, особенно с гематомой и центральным некрозом [44, 46]. В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (англ. human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) NGAL стимулирует клеточную адгезию и увеличивает экспрессию генов ICAM-1, VCAM-1 и NF- $\kappa$ B, вызывает активацию пролиферации эндотелиальных клеток и ГМК.

*Провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ).* Адипоциты секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, участвующих в атерогенезе, которые экспрессируются и другими клетками (лейкоциты, макрофаги, эндотелиоциты,

тромбоциты, мастоциты, ГМК), формируя обширную цитокиновую сеть, регулирующую флогенные реакции, редокс-статус, гемостаз и гемореологию, пролиферацию, дифференцировку и гибель клеточных элементов атеросклеротической бляшки, липидный профиль плазмы [47, 48]. Большинство провоспалительных цитокинов в настоящее время рассматриваются не только в качестве прогностических маркеров, но и как терапевтическая цель при атеросклерозе [49]. ИЛ-6 — это циркулирующий цитокин, главным образом вырабатываемый активированными макрофагами и лимфоцитами. Увеличение его концентрации наблюдается при ожирении, и предполагается, что часть ИЛ-6 производится подкожной жировой тканью. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови связан с индексом массы тела и инсулинорезистентностью. При этом известно, что концентрация ИЛ-6 в плазме крови значительно увеличивается у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Исходя из этого можно предположить, что продукция ИЛ-6 и др. провоспалительных цитокинов может быть ключевым звеном в патогенезе ССЗ на фоне АО, в частности ИБС [50]. ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  участвуют в синтезе и секреции др. провоспалительных цитокинов, хемокинов, потенцируя тем самым исходные эффекты [51]. Общеизвестно, что ИЛ-6, ИЛ-8 выступают в роли хемоаттрактантов для лейкоцитов. Показана роль ИЛ-1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  в экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, в т. ч. ICAM-1, VCAM-1, а также на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах, обеспечивающая проникновение лейкоцитов в субэндотелий [52]. Такие цитокины, как ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-18 и др., активируют нейтрофилы, моноциты/макрофаги и эндотелиоциты, что приводит к повышению генерации АФК и азота. Тем самым они участвуют в формировании окислительного стресса, необходимого для трансформации липопротеинов, регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и поддержания других функций. ИЛ-1 $\beta$  и другие провоспалительные цитокины угнетают синтез и эффекты противовоспалительных, например ИЛ-10. ИЛ-1 $\beta$  стимулирует адгезию тромбоцитов к коллагену и тромбину.

Провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-6, ИЛ-18, TNF- $\alpha$ , участвуют в регуляции липидного профиля плазмы. Так, ИЛ-6 повышает содержание триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП; ИЛ-18 — содержание общего холестерина, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности; ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  — увеличивают транзитоз ЛПНП через эндотелиальные клетки и внутрь макрофагов [53]. Провоспалительные цитокины участвуют в эволюции атеросклеротической бляшки: ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  увеличивают содержание пенистых клеток, активируют пролиферацию макрофагов и ГМК, стимулируют синтез коллагена в покрышке, ИЛ-6, ИЛ-18, напротив, активируют синтез MMP-9, что приводит к разрушению соединительно-тканного матрикса, истончению покрышки и формированию уязвимых, склонных к разрыву бляшек [54]. Эффекты провоспалительных цитокинов неоднозначны, определяются их концентрацией, синергизмом действия, этапом атерогенеза и др. факторами. Так, уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке может служить биомаркером кальцификации бляшек и формирования плотной покрышки поздних стадиях атерогенеза, на ранних этапах — усилить разрушение соединительно-тканной матрицы [55].

#### **Адипокины антиатерогенного действия**

*Адипонектин* состоит из 244 аминокислот и кодируется геном *ADIPOQ* на хромосоме 3q27, имеет молекулярную массу 30 кДа, впервые был идентифицирован как адипокин, регулирующий липидный метаболизм и чувствительность к инсулину; кроме жировых клеток синтезируется эндотелиоцитами, кардиомиоцитами, ГМК; существует в нескольких изоформах: высокой, средней, низкой молекулярной массы и глобулярной, каждая

из которых обладает определенной биологической активностью, антиатерогенные свойства наиболее выражены у высокомолекулярной формы [6, 56, 57]. Защитные эффекты зависят от возраста или генетических особенностей и реализуются активацией рецепторов AdipoR1 и AdipoR2, АМР-активированной протеинкиназой (*англ.* AMP-activated protein kinase, AMP), MAPKp38 и рецептора активации пролиферации пероксисом  $\alpha$  (*англ.* peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ).

У людей высокие концентрации адипонектина в плазме (норма от 2 до 20 мг/л) связаны с низким риском ИБС, в т. ч. инфаркта миокарда у мужчин [57]. Однако повышенный уровень адипонектина ассоциирован с неблагоприятными исходами, включая ухудшение прогноза у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью, что обозначают как «парадокс адипонектина» [58]. Это объясняется формированием резистентности к адипонектину, беременем сопутствующей патологии, снижением клиренса адипонектина в условиях поражения почек и печени при ССЗ и клинической гетерогенностью сердечной недостаточности: во многих исследованиях, посвященных смертности при сердечной недостаточности, пациентов со сниженной фракцией выброса и сохраненной фракцией выброса объединяли [59]. При застойной сердечной недостаточности высокий уровень адипонектина может быть обусловлен эффектами мозгового и предсердного натриуретического пептида, уровни которых повышаются, а также снижением экспрессии рецепторов адипонектина и формированием резистентности. Многочисленные исследования свидетельствуют о защитной роли адипонектина при атеросклерозе, однако точные молекулярные механизмы этого до конца не ясны. Уровень адипонектина положительно связан с концентрацией холестерина в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и отрицательно — с триглицеридами плазмы с толщиной интима-медиа артерий, что опосредовано регуляцией биогенеза ЛПВП через активацию сигнального пути PPAR $\gamma$  и печеночного X-рецептор  $\alpha$  (*англ.* liver X receptor  $\alpha$ , LXR- $\alpha$ ) в макрофагах, увеличение экспрессии липопротеиновой липазы и рецептора липопротеинов очень низкой плотности в скелетных мышцах [7, 56]. Адипонектин проявляет противовоспалительные свойства, его концентрация в сыворотке отрицательно коррелирует с маркерами воспаления, такими как СРБ и IL-6. Адипонектин опосредует трансформацию фенотипа макрофагов из провоспалительного M1 в противовоспалительный M2, подавляет фагоцитарную способность и экспрессию тканевого фактора макрофагами, снижает риск тромбоза, формирование пенистых клеток [56]. Адипонектин ингибирует NF- $\kappa$ B, опосредованную Toll-подобными рецепторами, синтез TNF- $\alpha$  и др. провоспалительных цитокинов и повышает синтез противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-1RA [60]. Адипонектин снижает активность NADPH-оксидазы и продукцию АФК, увеличивает биодоступность и синтез оксида азота (II) через активацию eNOS, снижает экспрессию адгезивной молекулы VCAM-1, VEGF-опосредованную миграцию лейкоцитов и эндотелиоцитов через сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата протеинкиназы A (цАМФ-ПКА), что ослабляет прогрессирование атеросклероза [61]. Адипонектин ограничивает апоптоз кардиомиоцитов, блокируя сигнальный путь TLR4/NF- $\kappa$ B при участии miR-711, а также ограничивает избыточную гипертрофию миокарда и кардиофиброз, индуцированные ангиотензином II, через пути протеинкиназы B (*англ.* protein kinase B, Akt); гликогенсинтазы-киназы 3 $\beta$  (*англ.* glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ );  $\beta$ -катенин и Akt/механическую мишень рапамицина (*англ.* mammalian target of rapamycin, mTOR) [62].

Програнулин синтезируется, помимо адипоцитов, иммунными клетками, эпителиальными клетками, нейронами и хондроцитами, состоит из 593 аминокислот, имеет молеку-

лярную массу около 88 кДа [63]. Участие в атерогенезе реализуется за счет антифлогенных эффектов, воздействия на локальное и/или системное воспаление, хемотаксис ГМК сосудов и макрофагов за счет снижения экспрессии TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$ , а также молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, конкурентного связывания рецепторов TNFR, рассматривается как лиганд семейства TNF, образующий гетерогексамерный комплекс с тремя доменами связывания TNFR. Дефицит програнулина приводит к увеличению захвата холестерина макрофагами путем экзофагии и образованию пенистых клеток. Генетическая делеция програнулина на атерогенном фоне, например у мышей с нокаутированным геном рецептора ЛПНП (*англ.* low-density lipoprotein receptor, *Ldlr*<sup>-/-</sup>), ускоряет атеросклероз, несмотря на благоприятный липидный профиль плазмы, подчеркивая важность эффектов програнулина [64, 65]. У пациентов с нелеченой семейной гиперхолестеринемией установлена связь между содержанием холестерина в составе липопротеинов плазмы и концентрацией програнулина [66]. Програнулин регулирует сосудистый тонус за счет повышения активности eNOS, активации синтеза оксида азота (II), контроля митофагии и активности митохондриального комплекса I [67]. Програнулин ограничивает тромбоз атеросклеротической бляшки за счет антиагрегантного и антикоагулянтного действия с заинтересованностью как внутреннего, так и внешнего пути каскада коагуляции, однако продукты протеолиза програнулина обладают провоспалительным действием, повышая экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ , что может иметь значение в проатерогенных эффектах [68].

*Фактор роста фибробластов 21* (*англ.* fibroblast growth factor 21, FGF-21) синтезируется, кроме адипоцитов, гепатоцитами и скелетными мышцами. Антиатерогенное действие FGF-21 включает изменение липидного профиля плазмы с уменьшением концентрации триглицеридов, ЛПНП, увеличением ЛПВП, снижение образование пенистых клеток, активацию их гибели, антиапоптозное действие в отношении эндотелиоцитов, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты. FGF-21 снижает цитотоксические и проапоптозные эффекты перекиси водорода, его применение у мышей с нокаутированным геном аполипопротеин E (*англ.* apolipoprotein E, *apoE*<sup>-/-</sup>) защищает от дислипидемии, снижает генерацию АФК и эндоплазматический стресс за счет подавления внутриклеточного пути NOD-подобного рецептора семейства 3, содержащего пиринный домен (*англ.* nod-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3). Кроме этого, FGF-21 увеличивает секрецию адипонектина, потенцируя его антиатерогенные эффекты [6].

FGF-21 оказывает выраженное влияние на липидный профиль крови через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, через активацию рецепторного комплекса FGFR1- $\beta$ -Klotho. Это запускает внутриклеточные сигнальные пути (например, MAPKp38), регулирующие экспрессию генов липидного обмена. Во-вторых, через усиление окисления жирных кислот — повышает экспрессию ферментов  $\beta$ -окисления (например, карнитин-пальмитоилтрансферазу 1), активирует PPAR $\alpha$ . В-третьих, снижение липогенеза (подавляет синтез жирных кислот) за счет ингибирования стерол-регуляторного элемент-связывающего фактора транскрипции 1c (*англ.* sterol regulatory element-binding protein, 1cSREBP-1c), снижения активности ацетил-кофермента А-карбоксилазы. В-четвертых, участвует в модуляции жировой ткани за счет усиления термогенеза в бурой жировой ткани, повышения экспрессии разобщающего белка 1 (*англ.* uncoupling protein 1, UCP-1). В результате этих механизмов под действием FGF-21 наблюдается улучшение липопротеинового профиля (снижение уровня триглицеридов, ЛПНП и увеличение ЛПВП) [69].

### Адипокины с неопределенной ролью в атерогенезе

Ряд адипокинов, включая адипсин, IL-17, оментин, костные морфогенетические белки (*англ.* bone morphogenetic proteins, BMP), васпин, участвуют в атерогенезе, однако сведения об этом ограничены, имеющихся данных недостаточно, чтобы однозначно проиллюстрировать их роль, т. к. ряд адипокинов демонстрирует противоречивые эффекты, которые могут зависеть от концентрации, типа клеток-мишеней, стадии заболевания и метаболического состояния организма.

*Адипсин* (фактор комплемента D) является первым веществом, выявленным из белой жировой ткани, определившим название для всех последующих: адипокины. Имеются данные о том, что концентрация в плазме адипсина положительно связана со смертностью и повторной госпитализацией при ИБС, увеличением толщины интима-медиа сонной артерии [70]. В качестве ключевых механизмов выступают активация комплемента и лейкоцитов (особенно Т-клеток и макрофагов), низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение дифференцировки и сократимости ГМК, потенцирование апоптоза кардиомиоцитов после инфаркта миокарда за счет активации фермента поли-аденозиндифосфат-рибозополимеразы-1 [71]. В экспериментальных условиях на нокаутированных по гену адипсина мышах не выявлено активации атерогенеза [72].

*IL-17* выступает в роли как про-, так и антиатерогенного фактора в зависимости от экспериментальных условий и контекста. Представлены данные об активации под влиянием IL-17 моноцитов, синтеза хемокинов и провоспалительных цитокинов, дифференцировки макрофагов и одновременно перестройке Th1 в сторону противовоспалительного фенотипа. Неоднозначные эффекты IL-17 могут быть обусловлены его различными свойствами на разных стадиях атерогенеза, влиянием диеты и эпигенетических факторов в отношении экспрессии гена IL-17. Ряд исследований констатируют отсутствие значимых отличий концентрации в сыворотке IL-17 у больных с ИБС по сравнению со здоровыми лицами [73].

*Висфатин*, или никотинамидфосфорибозилтрансфераза (*англ.* nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT), также известный как фактор усиления колоний пре-B-клеток, является адипокином, преимущественно синтезируемым висцеральной жировой тканью.

С биохимической точки зрения NAMPT представляет собой фермент, участвующий в биосинтезе никотинамидадениндинуклеотида (*англ.* nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>), который играет ключевую роль в клеточном метаболизме и энергетическом обмене.

Экспериментальные исследования показали, что NAMPT может оказывать проатерогенные эффекты. Он способен стимулировать выработку провоспалительных цитокинов, усиливать экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками и способствовать пролиферации ГМК сосудов. Кроме того, повышенная экспрессия NAMPT обнаружена в нестабильных атеросклеротических бляшках и в макрофагах, содержащих липиды [74].

Тем не менее данные клинических исследований остаются противоречивыми. Некоторые работы демонстрируют связь между повышенным уровнем NAMPT и развитием метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и ССЗ. Однако в других исследованиях подобная корреляция не обнаружена.

Предполагается, что двойственная роль NAMPT может быть связана с различием между внутриклеточной и внеклеточной формами белка, а также с особенностями регуляции его экспрессии в различных тканях [75].

*Оментин* — это недавно открытый адипокин, экспрессируется преимущественно в висцеральной жировой ткани. Одни данные свидетельствуют о его способности ингибировать накопление в сосудистой стенке макрофагов, образование пенистых клеток, синтез провоспалительных цитокинов и изменять дифференцировку макрофагов в сторону M2 фенотипа, проявлять антиоксидантные и антиапоптотические свойства; другие — о корреляции высокой или, напротив, низкой концентрации оментина в сыворотке с риском ИБС [76].

Оментин-1 улучшает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует поглощение глюкозы и оказывает положительное влияние на функцию эндотелия. Экспериментальные исследования показали, что такой адипокин способен увеличивать синтез оксида азота через активацию сигнального пути Akt/eNOS, что способствует вазодилатации и улучшению сосудистой функции.

Кроме того, оментин-1 подавляет экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1 и ICAM-1), а также способствует поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип M2. Эти эффекты могут замедлять развитие атеросклеротических поражений сосудов.

Тем не менее клинические исследования дают противоречивые результаты. В некоторых работах снижение уровня оментина-1 в плазме крови ассоциируется с повышенным риском ИБС и атеросклероза. В то же время другие исследования показывают, что повышенная концентрация данного адипокина может быть связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ССЗ.

Подобные различия могут быть обусловлены этническими особенностями популяций, различиями в дизайне исследований и стадиями заболевания [75].

Оментин-1 первоначально был идентифицирован как растворимый лектин, связывающий галактофуранозу. Оментин-1 в большом количестве экспрессируется в висцеральном жире человека, и его циркулирующая концентрация снижена у лиц с ожирением. Более того, уровни оментина-1 в плазме отрицательно коррелируют с толщиной интимы-медии сонной артерии, установленным маркером раннего атеросклероза у здоровых мужчин и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Уровни оментина-1 отрицательно связаны с распространенностью и ангиографической тяжестью ИБС у пациентов с метаболическим синдромом. Кроме того, уровни оментина-1 в сыворотке ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, чем у лиц со стабильной стенокардией. Эти данные подтверждают полезность оментина-1 в качестве биомаркера ИБС [77].

*Аспросин* является недавно открытым адипокином, который секретируется белой жировой тканью в условиях энергетического дефицита [78]. Основной функцией аспросина является стимуляция высвобождения глюкозы из печени, что способствует поддержанию энергетического баланса организма [79]. В последние годы появились данные о возможной роли аспросина в регуляции воспалительных процессов и функции сосудистого эндотелия [79]. Однако исследования, посвященные его влиянию на развитие атеросклероза, остаются ограниченными.

Некоторые экспериментальные работы предполагают, что аспросин может участвовать в регуляции процессов воспаления и окислительного стресса в сосудистой стенке. Тем не менее на сегодняшний день недостаточно доказательств, позволяющих однозначно определить его роль в атерогенезе [80].

*Белки семейства CTRP* — семейство белков C1q/фактора некроза опухоли-родственные (*англ.* C1q/tumor necrosis factor-related proteins, CTRP) включает ряд адипокинов, струк-

турно сходных с адипонектином. Эти белки участвуют в регуляции метаболизма глюкозы, липидного обмена и воспалительных процессов. В 2004 г. описано высококонсервативное семейство паралогов аминопептидаз N (*англ.* aminopeptidase N, APN), обозначенное как белки, связанные с C1q/TNF. Каждый из 15 известных членов (CTRП1–CTRП15) состоит из 4 различных доменов, включающих N-концевой сигнальный пептид, короткий вариабельный домен, коллагеноподобный домен и C-концевой глобулярный домен, подобный C1q. Как CTRП, так и APN принадлежат к суперсемейству белков C1q/TNF. Исследованные на предмет структурного сходства с APN, члены семейства CTRП демонстрируют широкий спектр функций [77, 80].

Некоторые представители семейства CTRП, такие как CTRП1 и CTRП3, демонстрируют двойственные эффекты в отношении атеросклероза. В одних исследованиях показано, что они обладают противовоспалительными свойствами и улучшают функцию эндотелия, тогда как в других работах они ассоциируются с развитием воспаления и метаболических нарушений. Такая противоречивость результатов может быть обусловлена различиями в экспериментальных моделях, а также влиянием сопутствующих факторов, включая ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию.

Несмотря на значительное количество исследований, роль ряда адипокинов остается неоднозначной. К адипокинам с неопределенной или противоречивой ролью в атерогенезе относятся NAMPT, оментин-1, хемерин, аспросин и некоторые представители семейства CTRП.

Противоречивость результатов исследований может быть обусловлена различиями в экспериментальных моделях, особенностями популяций пациентов и стадиями заболевания [80].

## Выводы

Таким образом, в контексте патогенеза атерогенных форм ИБС широкий спектр (более 600) адипокинов может быть дифференцирован в зависимости от их участия в атерогенезе на про- и антиатерогенные и адипокины с неопределенной ролью. Механизмы действия адипокинов проатерогенного влияния (лептин, хемерин, резистин, липокалин-2, IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, IL-8 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и др.) включают: формирование хронического воспаления с активацией синтеза провоспалительных цитокинов, C-реактивного белка, окислительного стресса, дислипидемией, опосредованных дисфункцией эндотелия, ГМК и внеклеточного матрикса сосудистой стенки, избыточное образование пенистых клеток. Роль адипокинов антиатерогенного действия (адипонектин, FGF-21 и др.) реализуется за счет изменения липидного профиля плазмы (снижение концентрации в сыворотке холестерина в составе ЛПНП, триглицеридов и повышение холестерина в составе ЛПВП), противовоспалительных (снижение экспрессии MCP-1 в макрофагах и VEGF на эндотелиоцитах, снижение синтеза провоспалительных и увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов), антиоксидантных свойств (снижение генерации АФК). Адипокины с неопределенной ролью в атерогенезе (адипсин, IL-17, оментин и др.) являются объектом пристального изучения и уточнения их роли в патогенезе ИБС. Большая часть рассмотренных адипокинов формирует адипокиновую сеть со сложными, зачастую неоднозначными взаимодействиями при АО и может рассматриваться в качестве биомаркеров в атерогенезе и ИБС. Представленная информация расширяет имеющиеся сведения о роли адипокинов в патогенезе ИБС, является предпосылкой для проведения дальнейших исследований и совершенствования диагностических, прогностических, тера-

певтических, профилактических синергичных стратегий у больных с ИБС и АО в клинической практике, в том числе в контексте персонализированной биомолекулярной медицины, направленной на снижение глобального бремени атеросклероза.

## Список источников | References


1. Nowicka G. Obesity and obesity-related disorders-editorial. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7954. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25147954>.
2. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*. 2018;13(4):851–863. DOI: <https://10.5114/aoms.2016.58928>.
3. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, et al. Cardiovascular risk of adipokines: A review. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(6):2082–2095. DOI: <https://10.1177/0300060517706578>.
4. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose tissue and metabolic health. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2023;47(5):595–611. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0011>.
5. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127:74–82. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI88883>.
6. Matar DB, Elahi MA, Sukkarieh H, Nassar WK, Aljada A. Unlocking the secrets: Adipose tissue dysfunction and atherosclerosis-mechanisms and innovative therapeutic approaches. *Atherosclerosis*. 2025;408:120424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120424>.
7. Jung HN, Jung CH. The role of anti-inflammatory adipokines in cardiometabolic disorders: Moving beyond adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13529. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222413529>.
8. Liu L, Shi Z, Ji X, Zhang W, Luan J, Zahr T, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(5):272. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04286-2>.
9. Raman P, Khanal S. Leptin in atherosclerosis: Focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5446. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>.
10. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on atherosclerosis: Lesson from the past and future research directions. *Journal Multidisciplinary Healthcare*. 2020;17:621–633. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S254016>.
11. Kotlyarov S. Involvement of lipids and lipid mediators in inflammation and atherogenesis. *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(15):2971–2991. DOI: <https://doi.org/10.2174/0109298673303369240312092913>.
12. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, et al. The interplay between obesity and inflammation. *Life*. 2024;14(7):856. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14070856>.
13. Engin AB. Message transmission between adipocyte and macrophage in obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2024;1460:273–295. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_9).
14. Jia X, Lin H, Ding Y, Hu C, Wang S, Li M, et al. Phenotyping obesity through a two-dimensional tree structure reveals cardiometabolic heterogeneity. *Cell Reports Medicine*. 2025;6(11):102372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102372>.
15. Koshelskaya OA, Narizhnaya NV, Kologrivova IV, Suslova TE, Kravchenko ES, Kharitonova OA, et al. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;1(38):64–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74>.
16. McMillan R, Kirabo A. Chemerin as a mediator of hypertension and cardiometabolic diseases (a comprehensive review). *Current Hypertension Reports*. 2025;28(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-025-01354-3>.
17. Favaretto F, Bettini S, Busetto L, Milan G, Vettor R. Adipogenic progenitors in different organs: Pathophysiological implications. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2022;23(1):71–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09686-6>.
18. Lie L, Wang H, Hu J, Liu Z, Hu F. The role of novel adipokines and adipose-derived extracellular vesicles (ADEVs): Connections and interactions in liver diseases. *Biochemical Pharmacology*. 2024;222:116104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116104>.
19. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2338. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25042338>.
20. Roy P, Kant R, Kaur A, Kumar H, Kumar R. Leptin resistance and cardiometabolic disorders: Bridging molecular pathways, genetic variants, and therapeutic innovation. *Current Cardiology Reviews*. 2025;21(5):e1573403X356019. DOI: <https://doi.org/10.2174/011573403X356019250118170444>.

21. Misch M, Puthanveetil P. The head-to-toe hormone: Leptin as an extensive modulator of physiologic systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5439. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105439>.
22. Wang C, Chang L, Wang J, Xia L, Cao L, Wang W, et al. Leptin and risk factors for atherosclerosis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(46):e36076. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036076>.
23. Bruder A, Bruder-Nascimento T. Adipose tissue-derived adipokines in vascular physiology and pathophysiology: Insights and implications. *Comprehensive Physiology*. 2025;15(3):e70018. DOI: <https://doi.org/10.1002/cph4.70018>.
24. Odeberg J, Halling A, Ringborn M, Freitag M, Persson ML, Vaara I, et al. Markers of inflammation predicts long-term mortality in patients with acute coronary syndrome — a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25 (1):190. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04608-9>.
25. Vasamsetti SB, Natarajan N, Sadaf S, Florentin J, Dutta P. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *The Journal of Physiology*. 2023;601(11):2099–2120. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP282728>.
26. Pan H, Lu X, Ye D, Feng Y, Wan J, Ye J. The molecular mechanism of thrombospondin family members in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11:1337586. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1337586>.
27. Liu B, Yang H, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. Thrombospondin-1 in vascular development, vascular function, and vascular disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2024;155:32–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2023.07.011>.
28. Galley JC, Singh S, Awata WMC, Alves JV, Bruder-Nascimento T. Adipokines: Deciphering the cardiovascular signature of adipose tissue. *Biochemical Pharmacology*. 2022;206:115324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115324>.
29. Del Cristo Rodríguez Pérez M, González DA, Rodríguez IM, Coello SD, Fernández FJC, Díaz BB, et al. Resistin as a risk factor for all-cause (and cardiovascular) death in the general population. *Scientific Reports*. 2022;12(1):19627. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24039-2>.
30. Musialik K, Miller-Kasprzak E, Walczak M, Markuszewski L, Bogdański P. The association between serum resistin level, resistin (-420C/G) single nucleotide variant, and markers of endothelial dysfunction, including salt taste preference in hypertensive patients. *Nutrients*. 2022;14(9):1789. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14091789>.
31. Yang HM, Kim J, Kim BK, Seo HJ, Kim JY, Lee JE, et al. Resistin regulates inflammation and insulin resistance in humans via the endocannabinoid system. *Research*. 2024;7:0326. DOI: <https://doi.org/10.34133/research.0326>.
32. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, Anido-Varela L, Tarazón E, Roselló-Lletí E, et al. Adipokines and inflammation: Focus on cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
33. Datta S, Koka S, Boini KM. Understanding the role of adipokines in cardiometabolic dysfunction: A review of current knowledge. *Biomolecules*. 2025;15(5):612. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom15050612>.
34. Quispe R, Sweeney T, Martin SS, Jones SR, Allison MA, Budoff MJ, et al. Associations of adipokine levels with levels of remnant cholesterol: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(18):e030548. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030548>.
35. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2021;512:84–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.010>.
36. Imiela AM, Stepnicki J, Zawadzka PS, Bursa A, Pruszczyk P. Chemerin as a driver of cardiovascular diseases: New perspectives and future directions. *Biomedicines*. 2025;13(6):1481. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061481>.
37. Pischon T, Nimptsch K. Blood-based obesity biomarkers and their relevance for disease risk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2026;01:15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01229-2>.
38. Wang B, Kou W, Ji S, Shen R, Ji H, Zhuang J, et al. Prognostic value of plasma adipokine chemerin in patients with coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:968349. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.968349>.
39. Kurihara O, Kim HO, Russo M, Araki M, Nakajima A, Lee H, et al. Relation of low-density lipoprotein cholesterol level to plaque rupture. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:48–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.016>.
40. Mitsis A, Khattab E, Myrianthefs M, Tzikas S, Kadoglou NPE, Fragakis N, et al. Chemerin in the spotlight: Revealing its multifaceted role in acute myocardial infarction. *Biomedicines*. 2024;12(9):2133. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092133>.
41. Xie Y, Liu L. Role of Chemerin/ChemR23 axis as an emerging therapeutic perspective on obesity-related vascular dysfunction. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):141. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03220-7>.

42. Tang C, Chen G, Wu F, Cao Y, Yang F, You T, et al. Endothelial CCRL2 induced by disturbed flow promotes atherosclerosis via chemerin-dependent  $\beta 2$  integrin activation in monocytes. *Cardiovascular Research*. 2023;119:1811–1824. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad085>.
43. Wabel EA, Krieger-Burke T, Watts SW. Vascular chemerin from PVAT contributes to norepinephrine and serotonin-induced vasoconstriction and vascular stiffness in a sex-dependent manner. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2024;327(6):H1577–H1589. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00475.2024>.
44. Ji Z-S, Jiang H, Xie Y, Wei QP, Yin XF, Ye JH, et al. Chemerin promotes the pathogenesis of preeclampsia by activating CMKLR1/p-Akt/CEBPa axis and inducing M1 macrophage polarization. *Cell Biology and Toxicology*. 2022;38(4):611–628. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09636-7>.
45. Yang HH, Wang X, Li S, Liu Y, Akbar R, Fan GC. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023;244:108385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108385>.
46. Lin TY, Leu HB, Wu YW, Tseng WK, Lin TH, Yeh HI, et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels for cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention: A prospective longitudinal cohort study. *Biomarker Research*. 2025;13(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00737-7>.
47. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10470. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.
48. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1082. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021082>.
49. Garlanda C, Di Ceglie I, Jaillon S. IL-1 family cytokines in inflammation and immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. 2025;22(11):1345–1362. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01358-8>.
50. Garbuzova EV, Khudyakova AD, Alekseev S.E. Association of adipokines with coronary heart disease in young and middle-aged people. *Atherosclerosis*. 2023;19(4):444–456. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-2-444-456>.
51. Zheng JB, Li XY, Zhu JM, Liu C, Song XT, Wang B, et al. Engineered immune-driven theranostics for clinical cardiology. *Military Medical Research*. 2025;12(1):76. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00664-6>.
52. González L, Rivera K, Andia ME, Martínez Rodríguez G. The IL-1 family and its role in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):17. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms24010017>.
53. Chen S, Savas A, Atici A, Lee Y, Lane M, Aubuchon E, et al. Interleukin-1 signaling on vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis in a murine model of Kawasaki disease. *Journal of the American Heart Association*. 2025;14(11):e040687. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040687>.
54. Bolanle IO, de Liedekerke Beaufort GC, Weinberg PD. Transcytosis of LDL across arterial endothelium: Mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2025;45(4):468–480. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321549>.
55. Chiorescu RM, Mocan M, Inceu AI, Buda AP, Blendea D, Vlaicu SI. Vulnerable atherosclerotic plaque: Is there a molecular signature? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13638. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113638>.
56. Tall AR, Bornfeldt KE. Inflammasomes and atherosclerosis: A mixed picture. *Circulation Research*. 2023;132(11):1505–1520. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321637>.
57. Han W, Yang S, Xiao H, Wang M, Ye J, Cao L, et al. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15627. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415627>.
58. Aljafary MA, Al-Suhaimi EA. Adiponectin system (rescue hormone): The missing link between metabolic and cardiovascular diseases. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1430. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071430>.
59. Dikme R. Adiponectin paradox in coronary artery bypass graft patients: A comparative analysis of pericardial fluid and plasma levels. *Cureus*. 2025;17(10):e93766. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.93766>.
60. Beberashvili I, Cohen-Cesla T, Khatib A, Hamad RA, Azar A, Stav K, et al. Comorbidity burden may explain adiponectin's paradox as a marker of increased mortality risk in hemodialysis patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9087. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88558-0>.
61. Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, Adolph TE. Adipokines: Masterminds of metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2025;25(4):250–265. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01103-8>.
62. Zhou Y, Li H, Xia N. The interplay between adipose tissue and vasculature: Role of oxidative stress in obesity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:650214. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650214>.
63. Zuo Y, Xiao T, Qiu X, Liu Z, Zhang S, Zhou N. Adiponectin reduces apoptosis of diabetic cardiomyocytes by regulating miR-711/TLR4 axis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00904-y>.

64. Huang G, Jian J, Liu CJ. Progranulinopathy: A diverse realm of disorders linked to progranulin imbalances. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2024;76:142–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.11.001>.
65. Qiao G, Lu Y, Wu J, Ren C, Lin R, Zhang C. Progranulin's protective mechanisms and therapeutic potential in cardiovascular disease. *Cells*. 2025;14(11):762. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14110762>.
66. Nguyen AD, Nguyen TA, Singh RK, Eberle D, Zhang J, Abate JP, et al. Progranulin in the hematopoietic compartment protects mice from atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;277:145–154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.042>.
67. Nádró B, Lőrincz H, Juhász L, Szentpéteri A, Sztanek F, Varga É, et al. Determination of serum progranulin in patients with untreated familial hypercholesterolemia. *Biomedicines*. 2022;10(4):771. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040771>.
68. Bruder-Nascimento A, Awata WMC, Alves JV, Singh S, Costa RM, Bruder-Nascimento T. Progranulin maintains blood pressure and vascular tone dependent on Ephrins2 and sortilin1 receptors and endothelial nitric oxide synthase activation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(16):e030353. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030353>.
69. Szczepańska E, Gietka-Czernel M. FGF21: A novel regulator of glucose and lipid metabolism and whole-body energy balance. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(4):203–211. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1778-4159>.
70. Alyahya AM. The role of progranulin in ischemic heart disease and its related risk factors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;175:106215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106215>.
71. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, et al. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e013716. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013716>.
72. Hao S, Zhang J, Pei Y, Guo L, Liang Z. Complement factor D derived from epicardial adipose tissue participates in cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction by mediating PARP-1 activity. *Cellular Signaling*. 2023;101:110518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110518>.
73. Man W, Song X, Xiong Z, Gu J, Lin J, Gu X, et al. Exosomes derived from pericardial adipose tissues attenuate cardiac remodeling following myocardial infarction by adipsin-regulated iron homeostasis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1003282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1003282>.
74. Liu L, Chan M, Yu L, Wang W, Qiang L. Adipsin deficiency does not impact atherosclerosis development in Ldlr<sup>-/-</sup> mice. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism*. 2021;320(1):E87–E92. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00440.2020>.
75. Laera N, Malerba P, Vacanti G, Nardin S, Pagnesi M, Nardin M. Impact of immunity on coronary artery disease: An updated pathogenic interplay and potential therapeutic strategies. *Life*. 2023;13(11):2128. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13112128>.
76. Ali S, Alam R, Ahsan H, Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2023;33:483–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.11.023>.
77. Pedro WJS, Barbosa Júnior FV, Alves FNBR, Braga LV, Alves LR, Afonso JPR, et al. Role of adipokines chemerin, visfatin, and omentin in obesity and their inflammatory and metabolic implications. *Biomedicines*. 2025;13:2321. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13102321>.
78. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13:1101091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1101091>.
79. Mazur-Bialy AI. Asprosin enhances cytokine production by a co-culture of fully differentiated mature adipocytes and macrophages leading to the exacerbation of the condition typical of obesity-related inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5745. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065745>.
80. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, et al. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2017;81(7):920–928. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0458>.

### Информация об авторах

**Михаил Владимирович Осиков**  — доктор медицинских наук, профессор, профессор Российской академии наук, заведующий кафедрой патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; начальник отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия.

E-mail: [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

**Лидия Александровна Эфрос** — доктор медицинский наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: LLA1905@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-0211>

**Сергей Михайлович Черепенин** — старший лаборант кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; заведующий отделением кардиологии № 1, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorche74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-2751>

**Илья Владимирович Трушин** — старший лаборант кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; врач-рентгенолог рентгеновского отделения № 2, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия.

E-mail: truchin\_iv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2724-3813>

**Юрий Иванович Агеев** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorageev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9700-3886>

**Алексей Анатольевич Федосов** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

E-mail: fedosov.76@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

### Information about the authors

**Mikhail V. Osikov** <sup>✉</sup> — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Head of the Research Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: prof.osikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

**Lydia A. Efros** — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: LLA1905@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-0211>

**Sergey M. Cherepenin** — Senior Laboratory Technician of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Head of the Department of Cardiology No. 1, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorche74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-2751>

**Ilya V. Trushin** — Senior Laboratory Technician of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Radiologist of the X-ray Department No. 2, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: truchin\_iv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2724-3813>

**Yuri I. Ageev** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorageev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9700-3886>

**Alexey A. Fedosov** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

E-mail: fedosov.76@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Рукопись получена: 27 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 12 мая 2026. Принята к публикации: 14 мая 2026.

Received: 27 February 2026. Revised: 12 May 2026. Accepted: 14 May 2026.