

Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца

Побожева И.А.^{1,2}, Пантелеева А.А.^{1,2}, Полякова Е.А.², Драчева К.В.¹, Разгильдина Н.Д.¹, Галкина О.В.², Беляева О.Д.², Беркович О.А.², Баранова Е.И.², Пчелина С.Н.^{1,2}, Мирошникова В.В.¹

1 — Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» 188300, г. Гатчина, Орлова Роша, д.1

2 — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, дом 6-8

Дисбаланс в секреции адипокинов жировой тканью может играть роль в развитии сердечно-сосудистой патологии при ожирении. Оментин-1, один из адипокинов жировой ткани, обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антиатерогенным эффектами. Снижение концентрации оментина-1 в сыворотке крови может рассматриваться как биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний. Цель работы – исследование экспрессии гена оментина-1 (*ITLN1*) в подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и в группе сравнения, включающее сравнительный анализ уровня мРНК и белка в ПЖТ, концентрации оментина-1 в сыворотке крови, а также оценку корреляции экспрессии гена *ITLN1* и гена ключевого транскрипционного регулятора адипогенеза – рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором, гамма (*PPARG*). Были исследованы образцы ПЖТ и сыворотки крови 74 пациентов с ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования, и 16 пациентов (группа сравнения), оперированных по поводу клапанных пороков сердца. Уровень мРНК генов *ITLN1* и *PPARG* в ПЖТ оценивали методом ПЦР в реальном времени. Уровень белка оментина-1 в ПЖТ определяли методом вестерн-блот. Концентрацию оментина-1 в сыворотке крови измеряли методом ИФА. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови была ниже в группе пациентов с ИБС, чем у обследованных из группы сравнения ($p < 0,01$), и отрицательно коррелировала с окружностью талии у всех обследованных ($r = -0,307$, $p < 0,01$). Не было выявлено различий в содержании мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ПЖТ между исследуемыми группами. Уровень мРНК гена *ITLN1* коррелировал с уровнем белка оментина-1 в ПЖТ ($r = 0,373$, $p < 0,05$). Более высокий уровень белка оментина-1 в ПЖТ был выявлен у мужчин по сравнению с этим показателем у женщин ($p < 0,05$), однако у женщин концентрация оментина-1 в сыворотке крови была выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ был ниже у пациентов с ИБС ($p < 0,05$). Концентрация оментина-1 в сыворотке крови положительно коррелировала с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ ($r = 0,338$, $p < 0,05$). Среди всех обследованных уровень мРНК гена *ITLN1* и уровень белка оментина-1 в ПЖТ отрицательно коррелировали с мРНК гена *PPARG* в ПЖТ ($r = -0,444$, $p < 0,01$ и $r = -0,475$, $p < 0,01$, соответственно). Аналогичные корреляции сохранялись для подгруппы мужчин ($r = -0,422$, $p < 0,05$ и $r = -0,609$, $p < 0,01$, соответственно). ИБС, ожирение и мужской пол ассоциированы со снижением концентрации оментина-1 в сыворотке крови. Установлены гендерные особенности регуляции экспрессии гена оментина-1 в ПЖТ.

Ключевые слова: подкожная жировая ткань, экспрессия гена *ITLN1*, оментин-1, *PPARγ*, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Побожева И.А., Пантелеева А.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Разгильдина Н.Д., Галкина О.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 21-30.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.21-30

Автор для переписки: Побожева Ирина Александровна; e-mail: perhaps_to_be@mail.ru

Финансирование. Исследование поддержано Российским фондом фундаментальных исследований, проект №18-315-00382.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.07.2020.

Subcutaneous adipose tissue omentin-1 in coronary artery disease patients

Pobozheva I.A.^{1,2}, Panteleeva A.A.^{1,2}, Polyakova E.A.², Dracheva K.V.¹, Razgildina N.D.¹, Galkina O.V.², Belyaeva O.D.², Berkovich O.A.², Baranova E.I.², Pchelina S.N.^{1,2}, Miroshnikova V.V.¹

1 — NRC «Kurchatov Institute» - PNPI

Orlova roshcha, 1, Gatchina, 188300 Russia

2 — Acad. I.P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University

L'va Tolstogo str. 6-8, St.-Petersburg, 197022 Russia

Imbalance in secretion of adipose tissue adipokines may play a role in the development of cardiovascular pathology associated with obesity. Omentin-1 is an adipokine with antiinflammatory, antioxidant and antiatherogenic properties, therefore it's serum con-

centration is considered as a biomarker of cardiovascular diseases. Objective: Investigation of omentin-1 gene (*ITLN1*) expression in SAT in coronary artery disease (CAD) patients and in the control group, including comparative analysis of *ITLN1* mRNA and protein levels in SAT, omentin-1 serum concentration, as well as an assessment of the correlation of the *ITLN1* gene expression with the mRNA level of *PPARG* gene encoding peroxisome proliferator-activated receptor gamma as the key regulator of adipogenesis. Subcutaneous adipose tissue (SAT) biopsies and serum samples from 74 patients with CAD, undergoing coronary artery bypass grafting, and 16 persons of the control group, were included in the study. *ITLN1* and *PPARG* mRNA levels were detected by quantitative real-time PCR. Omentin-1 protein level in SAT was measured by western-blot. Serum omentin-1 concentration was determined by ELISA. Serum omentin-1 concentration was decreased in the CAD group compared to controls ($p < 0.01$), and inversely correlated with waist circumference among all examined individuals ($r = -0.307$, $p < 0.01$). No differences were found in the *ITLN1* mRNA and omentin-1 protein levels in SAT between the studied groups. The *ITLN1* mRNA and omentin-1 protein levels in SAT were positively correlated ($r = 0.373$, $p < 0.05$). A higher level of omentin-1 protein in SAT was detected in men compared with women ($p < 0.05$), however, omentin-1 serum concentration was higher in women ($p < 0.05$). The *PPARG* mRNA level in SAT was lower in patients with CAD ($p < 0.05$). Omentin-1 serum concentration was positively correlated with the *PPARG* mRNA level in SAT ($r = 0.338$, $p < 0.05$). The *ITLN1* mRNA and omentin-1 protein levels were negatively correlated with the *PPARG* mRNA in SAT among all examined individuals ($r = -0.444$, $p < 0.01$ and $r = -0.475$, $p < 0.01$, respectively). These correlations persisted only in men subgroup when men and women were analyzed separately ($r = -0.422$, $p < 0.05$ and $r = -0.609$, $p < 0.01$, respectively). CAD, adiposity and male gender are associated with reduced omentin-1 serum concentration. Gender differences of omentin-1 gene expression regulation in SAT were demonstrated.

Keywords: subcutaneous adipose tissue, *ITLN1* gene expression, omentin-1, PPAR γ , atherosclerosis, coronary artery disease.

For citation: Pobozeva I.A., Panteleeva A.A., Polyakova E.A., Dracheva K.V., Razgildina N.D., Galkina O.V., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I., Pchelina S.N., Miroshnikova V.V. Subcutaneous adipose tissue omentin-1 in coronary artery disease patients. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 21-30. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.21-30

Corresponding author: Irina Aleksandrovna Pobozeva, e-mail: perhaps_to_be@mail.ru

Funding. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research [RFBR №18-315-00382]

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.07.2020.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются наиболее распространенной причиной смерти в развитых странах [1–3]. Согласно данным многочисленных исследований, ожирение вызывает хроническое воспаление и нарушения обмена глюкозы и липидов, что способствует развитию связанных с ожирением заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, атеросклероз и ИБС [1, 4–7].

Жировая ткань (ЖТ) выполняет не только функцию энергетического депо, но и является эндокринным органом, который способен синтезировать и секретировать биологически активные молекулы — адипокины. Было показано, что развитие метаболического синдрома, артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа и ССЗ связано с дисбалансом в секреции адипокинов [1, 8].

Оментин-1, также известный как интелектин-1 — один из важнейших адипокинов ЖТ. Оментин-1 экспрессируется в стромальных сосудистых клетках ЖТ, бронхиальных, мезотелиальных и сосудистых клетках, клетках Панета в тонкой кишке, толстой кишке, яичниках и в плаценте [9, 10]. Оментин-1 обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антиатерогенным эффектами, стимулирует инсу-

лин-опосредованный транспорт глюкозы в адипоцитах человека [1, 11].

В ряде исследований была показана взаимосвязь концентрации циркулирующего в сыворотке крови оментина-1 с сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, атеросклерозом, ИБС и воспалительными заболеваниями. [12, 13]. Было отмечено, что оментин-1 в сыворотке крови был ниже у пациентов с ИБС, чем у обследованных без этой патологии [13]. Аналогичные данные были получены для пациентов с ожирением [14]. Кроме того, было показано, что сниженный уровень оментина-1 в сыворотке крови является важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подозрением на ИБС и сердечную недостаточность, а также у пациентов с субклиническим атеросклерозом, получающих почечную заместительную терапию (гемодиализ) [15, 16].

Несмотря на то, что низкий уровень оментина-1 был идентифицирован как перспективный биомаркер ССЗ, связанных с ожирением, вопрос о регуляции экспрессии гена оментина-1 в ЖТ при ИБС остается неизученным. PPAR γ - рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, гамма - играет ключевую роль в адипогенезе и осуществляет транскрипционный

контроль секреции адипокинов ЖТ, в том числе оментина-1 [17,18]. Так, пиоглитазон, селективный активатор PPAR γ , влияет на концентрацию оментина-1 в сыворотке крови [19,20].

Целью настоящей работы явилось исследование экспрессии гена *ITLN1* в подкожной ЖТ (ПЖТ) у пациентов с ИБС и в группе сравнения, включающее сравнительный анализ уровня мРНК и белка в ПЖТ, концентрации оментина-1 в сыворотке крови, а также оценку корреляции экспрессии гена *ITLN1* и гена ключевого транскрипционного регулятора адипогенеза — рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором, гамма (*PPARG*).

Материалы и методы

Образцы ПЖТ, а также сыворотки периферической крови были получены от 74 пациентов с ИБС при выполнении операции коронарного шунтирования. В группу сравнения были включены 16 пациентов, оперированных по поводу клапанных пороков сердца без клинических признаков ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий. Всем обследованным с целью подтверждения и оценки степени тяжести атеросклероза коронарных артерий или для доказательства отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий была выполнена коронароангиография. Также у обследованных был проведен анализ показателей индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Все пациенты с ИБС регулярно получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [21].

Полученные образцы тканей замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80 °C до момента исследования. Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 минут с целью получения сыворотки крови. Далее в отдельные стерильные микропробирки отбирали образцы сыворотки и помещали в морозильную камеру на хранение при температуре -80 °C до проведения исследования.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Тотальная РНК была выделена из биоптатов ПЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasyMiniKit (Qiagen, Нидерланды); кДНК была получена методом обратной транскрипции с использованием набора Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США). Чистоту препарата РНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Biorad, США) по отношению поглощения при длинах волн 260 и 280 нм (критерий чистоты 2). Отсутствие деградации РНК было проверено путём электрофореза в 1% агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации).

Относительный уровень мРНК генов *ITLN1* и *PPARG* в ПЖТ определяли методом ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США). Использовались разработанные в программе PrimerExpress праймеры и зонды, меченные различными флуорофорами («ДНК-синтез», Москва). Последовательности праймеров и зондов представлены в табл. 1.

Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены как минимум в трех

Таблица 1

Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов

Ген	Прямой (F) и обратный (R) праймеры и TaqMan® зонды
<i>ITLN1</i> (целевой ген)	F: 5'- AACGCCTTGTGTGCTGGAAT-3' R: 5'-GTATCCTCCTCCACCAATGCA-3' 5'-(FAM) TCACCGGATGTAACACTGAG-3' (RHQ1)
<i>PPARG</i> (целевой ген)	5'-GATGTCTCATAATGCCATCACGTT-3' 5'-GGATTCAGCTGGTCGATATCACT-3' 5'-(FAM)-CCAACAGCTTCTCCTTCTCGGCCTG - 3'(RTQ1)
<i>RPLP0</i> (референсный ген)	F: 5'- GATCAGGGACATGTTGCTGG 3' R: 5'- GACTTCACATGGGGCAATGG 3' 5' - (ROX) CAATAAGGTGGCAGCTGCTGC-3' (RTQ2)
<i>ACTB</i> (референсный ген)	F: 5'- CGTGCTGCTGACCGAGG -3' R: 5'- ACAGCCTGGATAGCAACGTAC 3' 5' - (HEX) CCAACCGCGAGAGGATGACCCAGAT- 3' (BHQ1)

повторах. Каждая плашка содержала контрольный образец, в качестве которого для всего цикла экспериментов использовалась пулированная кДНК жировой ткани, полученная от представителей группы сравнения, и отрицательный контроль (без матрицы), соответственно, в трех повторах. Относительный уровень мРНК генов *ITLN1* и *PPARG* рассчитывали с использованием метода относительных измерений $\Delta\Delta C_t$ с модификацией для нескольких референсных генов и выражали в относительных единицах [22].

Уровень белка оментина-1 в ПЖТ определяли методом вестерн-блот. Образцы жировой ткани лизировали в растворе (50 мМ Tris, pH 8.0, 150 мМ NaCl, 1% Triton X-100, 0,5% дезоксихолат натрия, 0,1% SDS), включающем ингибиторы протеаз (Roche, Швейцария). Количество общего белка определяли методом Бредфорд на планшетном спектрофотометре BioRadxMark (США). Электрофорез выполняли с использованием камеры для вертикального электрофореза VE-2 (Helicon, Россия) с предварительным добавлением бета-меркаптоэтанола в 4Х буфер Лаемли (Biorad, США) и кипячением образцов. В работе использовали первичные поликлональные антитела кролика к оментину (1:2000; AB10627, Thermo Fisher Scientific, США), β -актину (1:1000; NB600-503, NovusBiologicals, США) и вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (1:3000; ab6721, Abcam, Великобритания). Связанные с соответствующим белком на фрагментах мембраны вторичные антитела идентифицировали с использованием набора Amersham ECLTM Plus System (Amersham, Великобритания). Данные вестерн-блоттинга анализировали с помощью программы Image J (Версия 1.38a для Windows, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Содержание оментина-1 нормировали к содержанию β -актина. Полосы оментина-1 визуализировали на уровне 38 кДа.

Концентрацию оментина-1 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA (RayBiotech, США) на планшетном спектрофотометре BioRad (США) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ SPSS 23.0 для Windows и R-Studio. Соответствие данных нормальному распределению проверялось с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В случае соответствия данных нормальному распределению (большинство клинических и биохимических характеристик пациентов) использовали t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения — U-критерий Манна—Уитни. Результаты представлены, соответственно, как средние значения $\pm$ стандартное отклонение, или медиана

(мин — макс). Для анализа корреляции между количественными характеристиками пользовались методом Спирмена. Построение и анализ регрессионных моделей были проведены в программе SPSS с использованием пошаговой процедуры добавления переменных. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

Результаты

Характеристика обследуемых представлена в **табл. 2**. Отсутствие значимых различий концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови пациентов с ИБС и группы сравнения, по всей видимости, связано с применением пациентами с ИБС гиполипидемических препаратов.

Результаты сравнительного анализа экспрессии генов *ITLN1* и *PPARG*, а также содержания белка оментина-1 в ПЖТ и концентрации оментина-1 в сыворотке крови в исследуемых группах представлены в **табл. 3**. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови в группе пациентов с ИБС была ниже, чем у обследованных группы сравнения ($p=0,002$). При этом у женщин концентрация оментина-1 в сыворотке крови была выше, чем у мужчин ($p=0,04$) (**рис. 1**). Уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ был ниже у пациентов с ИБС ($p=0,012$) (**табл. 3**). Не было выявлено значимых различий в содержании мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ПЖТ между исследуемыми группами, а также не обнаружено взаимосвязи между уровнем мРНК гена *ITLN1* и уровнем белка оментина-1 в ПЖТ и концентрацией оментина-1 в сыворотке крови. Уровень мРНК гена *ITLN1* коррелировал с уровнем белка оментина-1 в ПЖТ ($r=0,373$, $p=0,02$). Также был выявлен более высокий уровень белка оментина-1 в ПЖТ у всех обследованных мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,05$) (**рис. 2**).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи экспрессии гена *ITLN1* в ПЖТ и концентрации оментина-1 в сыворотке крови с антропометрическими характеристиками, а также уровнем мРНК *PPARG* в ПЖТ. Основные выявленные корреляции представлены в **табл. 4**.

Была выявлена связь между концентрацией оментина-1 в сыворотке крови и ОТ у обследованных, независимо от наличия ИБС ($r=-0,307$, $p=0,007$). Концентрация оментина-1 в сыворотке крови положительно коррелировала с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ ($r=0,338$, $p=0,027$). Однако среди всех обследованных уровень мРНК гена *ITLN1* и уровень белка оментина-1

в ПЖТ отрицательно коррелировали с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ ($r=-0,444$, $p=0,007$ и $r=-0,514$, $p=0,004$, соответственно). Аналогичные корреляции сохранялись для группы пациентов с ИБС ($r=-0,385$, $p=0,043$ и $r=-0,563$, $p=0,004$). В подгруппе мужчин уровень мРНК гена *ITLN1* и уровень белка оментина-1 в ПЖТ отрицательно коррелировали с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ ($r=-0,422$, $p=0,036$ и $r=-0,609$, $p=0,004$, соответственно). В подгруппе женщин данная корреляция отсутствовала.

Ввиду выявленных корреляционных взаимосвязей и гендерных различий концентрации оментина-1 и со-

держания белка в ПЖТ был дополнительно проведен множественный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 5. В качестве независимых предикторов, которые могли бы повлиять на уровень мРНК гена *ITLN1*, при анализе выступали: диагноз ИБС, ОТ и ИМТ, отражающие степень ожирения, пол (положительный коэффициент β означает корреляцию с женским полом, отрицательный – с мужским), возраст, уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ; в случае уровня белка оментина-1 дополнительно рассматривали уровень мРНК гена *ITLN1*.

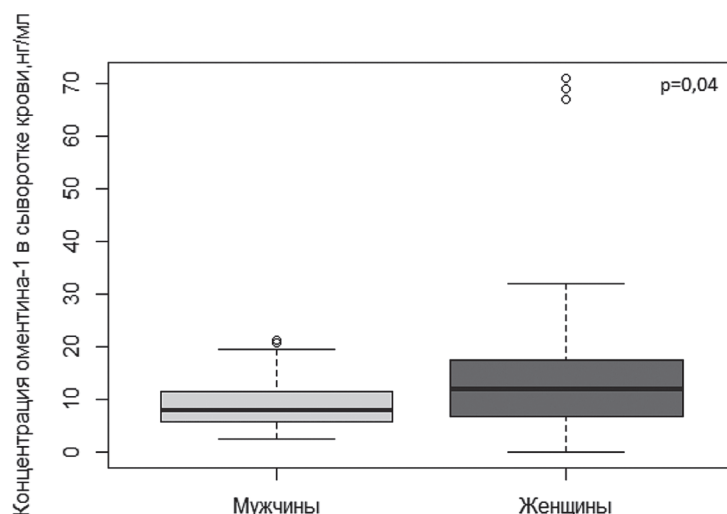


Рис. 1. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у мужчин и женщин.

Таблица 2

Клинические и биохимические характеристики пациентов с ИБС и группы сравнения

Показатель		Группа пациентов с ИБС, N=74	Группа сравнения, N=16	p
Возраст, лет		61,8±8,5	60,5±13,0	нз
Пол	Мужчины	55	8	0,072
	Женщины	19	8	
Индекс массы тела, кг/м ²		28,5±4,2	25,5±4,0	0,012
Окружность талии, см	Мужчины	99,8±9,7	85,7±12,2	0,006
	Женщины	92,3±9,9	87,1±12,0	нз
Общий холестерин, ммоль/л		4,8±1,4	4,6±1,0	нз
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л		1,2 (0,7–2,4)	1,1 (0,5–1,8)	нз
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л		2,6±1,4	2,8±0,5	нз
Триглицериды, ммоль/л		1,5 (0,4–5,1)	1,1(0,4–3,8)	0,048

Примечание: нз – не выявлено статистически значимых различий.

С помощью множественного регрессионного анализа нам удалось подтвердить основные корреляционные взаимосвязи, выявленные в нашем исследовании. Была получена статистически значимая отрицательная корреляция

между уровнем белка оментина-1 в ПЖТ и уровнем мРНК гена *PPARG*, при этом мужской пол был ассоциирован с более высоким уровнем оментина-1 в ПЖТ. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови отрицательно

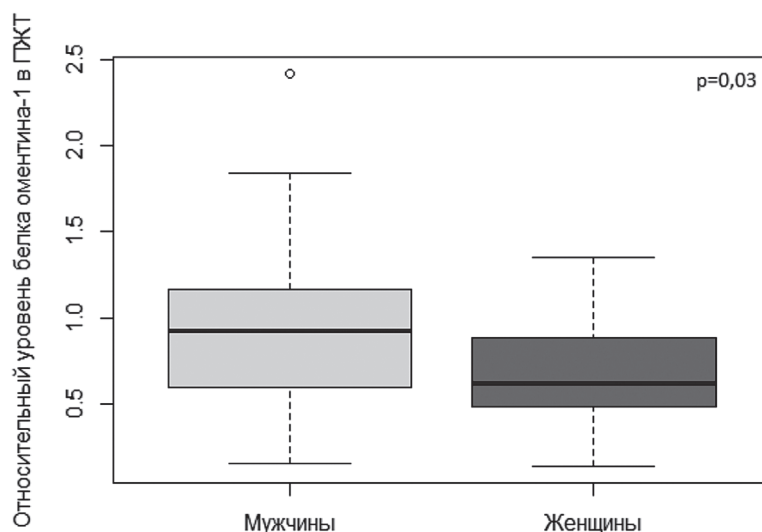


Рис. 2. Относительный уровень белка оментина-1 в подкожной жировой ткани мужчин и женщин.

Таблица 3

Концентрация оментина-1 в сыворотке крови, относительный уровень мРНК генов *ITLN1* и *PPARG* и уровень белка оментина-1 в ПЖТ у пациентов с ИБС и в группе сравнения

		Пациенты с ИБС медиана мин-макс	Группа сравнения медиана мин-макс	p
Концентрация оментина-1 в сыворотке крови (нг/мл)		9,34 (0,00–31,98)	22,68 (5,82–71,00)	p=0,002
ПЖТ	мРНК <i>ITLN1</i>	256,70 (0,40–5392,23)	146,67 (0,17–1005,25)	нз
	Белок оментин-1	0,90 (0,25–2,42)	0,67 (0,14–1,37)	нз
	мРНК <i>PPARG</i>	0,74 (0,26–1,30)	1,04 (0,66–1,76)	p=0,012

Примечание: нз — не выявлено статистически значимых различий.

Таблица 4

Результаты анализа корреляции уровня экспрессии гена *ITLN1* с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ и антропометрическими характеристиками

	Все обследо- ванные	Пациенты с ИБС	Все обследованные		Все обследованные	
			Мужчины	Женщины	ИМТ	ОТ
			Уровень мРНК гена <i>PPARG</i>			
Уровень белка оментина-1	$r = -0,514^{**}$, $p = 0,004$	$r = -0,563^{**}$, $p = 0,004$	$r = -0,609^{**}$, $p = 0,004$	$r = -0,274$, $p = 0,444$	$r = 0,017$, $p = 0,904$	$r = -0,021$, $p = 0,888$
Уровень мРНК гена оментина-1	$r = -0,444^{**}$, $p = 0,007$	$r = -0,385^{*}$, $p = 0,043$	$r = -0,422^{*}$, $p = 0,036$	$r = -0,523$, $p = 0,099$	$r = 0,051$, $p = 0,704$	$r = 0,077$, $p = 0,598$
Концентрация оментина-1 в сыворотке крови	$r = 0,338^{*}$, $p = 0,027$	$r = 0,270$, $p = 0,122$	$r = 0,342$, $p = 0,064$	$r = -0,008$, $p = 0,979$	$r = -0,222^{*}$, $p = 0,035$	$r = -0,307^{**}$, $p = 0,007$

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

тельно ассоциировалась с диагнозом ИБС и увеличением параметра ОТ, то есть с наличием абдоминального ожирения, была ниже у мужчин по сравнению с женщинами. Корреляция с возрастом обследованных лиц для одного из изучаемых параметров не показана.

Обсуждение

В настоящее время накоплены данные об ассоциации сниженного уровня циркулирующего в крови оментина-1 с развитием ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии как у мужчин, так и у женщин [5, 13, 23, 24]. В частности, снижение концентрации оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС было отмечено исследователями и ранее [2, 11, 13, 23, 25]. В нашем исследовании эти данные были подтверждены. При этом концентрация оментина-1 в сыворотке крови обратно коррелировала с ОТ, что согласуется с результатами исследований, проведенных ранее, которые показали снижение концентрации циркулирующего в крови оментина-1 при ожирении [14, 26]. В то же время нормализация веса была ассоциирована с повышением концентрации оментина-1 в сыворотке крови [26]. Таким образом, снижение уровня оментина-1

может быть значимым фактором в развитии ИБС при ожирении и метаболическом синдроме [23].

Роль экспрессии гена *ITLN1* в разных типах жировой ткани не столь очевидна. В нашем исследовании не было выявлено различий в уровне мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ПЖТ у пациентов с ИБС и в группе сравнения.

Ранее было продемонстрировано, что при метаболическом синдроме секреция оментина-1 ПЖТ может быть снижена [27]. Вместе с тем, ранее установлено, что у пациентов с ожирением после бариатрической операции (лапароскопической гастропластики) наблюдалось стабильное повышение концентрации оментина-1 в сыворотке крови и снижение уровня мРНК гена *ITLN1* в ПЖТ через 6 и 12 месяцев после операции [28].

Можно полагать, что прямая зависимость между экспрессией гена *ITLN1* в ПЖТ и уровнем оментина-1 в сыворотке крови отсутствует, поскольку основную роль в поддержании уровня оментина-1 в сыворотке крови может играть висцеральная ЖТ. Определенный интерес в отношении исследования роли дисфункции ЖТ в развитии ИБС представляет эпикардальная ЖТ, как разновидность висцеральной ЖТ, и расположенная в непосредственной близости от коронарных артерий [11, 29]. Исследование Harada K. показало, что

Таблица 5

Влияние независимых предикторов на относительный уровень мРНК и белка оментина-1 и концентрацию оментина-1 в сыворотке крови

Изучаемый показатель	Параметры	Предиктор						
		ИБС	ОТ	ИМТ	Женский пол	Возраст	Уровень мРНК гена <i>ITLN1</i> в ПЖТ	Уровень мРНК гена <i>PPARG</i> в ПЖТ
Уровень мРНК гена <i>ITLN1</i> в ПЖТ	β	—	—	—	0,334	—		-0,384
	p	—	—	—	0,048	—		0,024
	F	4,020						
	R ²	0,151						
	p модели	0,028						
Уровень белка оментина-1 в ПЖТ	β	-0,060	0,042	0,103	-0,393	-0,097	-0,150	-0,585
	p	0,714	0,802	0,169	0,017	0,585	0,280	0,001
	F	19,972						
	R ²	0,666						
	p модели	0,000						
Концентрация оментина-1 в сыворотке крови	β	-0,315	-0,315	—	0,275	—	0,017	—
	p	0,016	0,014	—	0,026	—	0,878	—
	F	12,558						
	R ²	0,425						
	p модели	0,000						

на фоне отсутствия различий в ПЖТ экспрессия гена *ITLN1* в эпикардиальной ЖТ была повышена у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, в то же время Ду У. и соавт. продемонстрировали, что уровень мРНК гена *ITLN1* в эпикардиальной ЖТ был снижен у пациентов с ИБС [11, 25]. Противоречивые данные могут быть связаны с особенностями выборок пациентов. В исследовании Nagada K. с соавт. лица контрольной группы были старше 70 лет и были достоверно старше пациентов с ИБС, с чем могут быть связаны различия в уровне экспрессии. В исследовании Ду У. с соавт. обследуемые были сопоставимы по возрасту, но в группе пациентов было больше мужчин.

Данные ряда исследований свидетельствуют о наличии гендерных различий в регуляции экспрессии гена *ITLN1* в ЖТ и, соответственно, уровня в сыворотке крови в норме и при патологии. Ранее было показано, что у мужчин с метаболическим синдромом концентрация оментина-1 в плазме была ниже, чем у женщин с метаболическим синдромом [30]. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с уровнем свободного тестостерона [31], поэтому нельзя исключать влияния половых гормонов на экспрессию гена *ITLN1*. В нашем исследовании у лиц мужского пола концентрация оментина-1 сыворотки крови была ниже, чем у женщин. Вместе с тем, большинство исследований показывает, что здоровые мужчины и женщины не отличаются по концентрации оментина-1 в сыворотке крови [30,31]

Наше исследование показало, что уровень белка оментина-1 в ПЖТ у мужчин был выше, чем у женщин. Это свидетельствует в пользу гендерных особенностей экспрессии оментина-1 в ПЖТ. Следует подчеркнуть, что уровень мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ПЖТ отрицательно коррелировал с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ. Мы полагаем, что обратная корреляция связана с преобладанием в нашей выборке лиц мужского пола. При раздельном анализе данных у мужчин и у женщин установлено, что данная корреляция сохранялась только в подгруппе мужчин. Ранее, нами была показана положительная корреляция между экспрессией генов *PPARG* и *ITLN1* в интраабдоминальной ЖТ у лиц с ожирением, у которых ССЗ были исключены, при этом в выборке преобладали лица женского пола [32]. В исследовании Park H.J. с соавт. было показано, что эффективность стимуляции PPAR γ через его агонист может зависеть от уровня половых гормонов [33]. Этот факт в какой-то степени может объяснять различную активность активаторов PPAR γ у мужчин и женщин. Пиоглитазон — селективный активатор PPAR γ , может повышать концентрацию оментина-1 в крови у мужчин [20], а у женщин, напротив,

его применение может приводить к снижению концентрации оментина-1 в сыворотке крови [19].

Следует также отметить, что наше исследование выявило снижение мРНК гена *PPARG* в ПЖТ у пациентов с ИБС. Ранее было показано, что экспрессия *PPARG* снижена в ПЖТ, а также в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ожирением [34,35]. Кроме контроля адипогенеза и метаболизма жировой ткани, PPAR γ демонстрирует антиатерогенную активность за счет регуляции обмена липопротеинов и снижения воспаления [36]. Таким образом, можно предположить, что снижение экспрессии гена *PPARG* в ПЖТ может быть связано и с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии при ожирении.

Выводы

Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС ниже, чем у обследованных группы сравнения. При этом концентрация оментина-1 в сыворотке крови выше у женщин. Продemonстрирована отрицательная корреляция между концентрацией оментина-1 в сыворотке крови и ОТ. Таким образом, наличие ИБС, ожирение и мужской пол ассоциированы со снижением концентрации оментина-1 в сыворотке крови.

Выявлены гендерные особенности регуляции экспрессии гена оментина-1 в ПЖТ: уровень белка оментина-1 в ПЖТ у мужчин был выше, чем у женщин, а также в подгруппе мужчин уровень мРНК гена *ITLN1* и уровень белка оментина-1 отрицательно коррелировали с уровнем мРНК гена *PPARG* в ПЖТ. При этом уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ ниже у пациентов с ИБС.

Исследование не выявило ассоциации между экспрессией гена *ITLN1* в ПЖТ и ИБС, а также связи экспрессии гена *ITLN1* в ПЖТ с концентрацией оментина-1 в сыворотке крови.

Литература

1. Lau W.B., Ohashi K., Wang Y. et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2017 Jun 23;81(7):920-928. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458.
2. Smékal A., Václavík J., Stejskal D. et al. Plasma levels and leucocyte RNA expression of adipokines in young patients with coronary artery disease, in metabolic syndrome and healthy controls. *Cytokine.* 2019 Oct; 122:154017. doi: 10.1016/j.cyt.2017.03.016.
3. Iwasaki K., Urabe N., Kitagawa A., Nagao T. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018 Feb; 34(2):301-309. doi: 10.1007/s10554-017-1227-7.
4. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A. et al. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology. *Atherosclerosis.* 2017 Aug; 263:361-368. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.017.

5. Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R. et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2011 Dec; 219(2):811-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.017.
6. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 629 – 639. doi: 10.5551/jat.7922.
7. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85 – 97. doi: 10.1038/nri2921.
8. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(6):363–371. doi: 10.1038/nrendo.2015.58.
9. Watanabe T., Watanabe-Kominato K., Takahashi Y. et al. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2017 Jun 18; 7(3):765-781. doi: 10.1002/cphy.c160043.
10. Mancuso P., Bouchard B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 11; 10: 137. doi: 10.3389/fendo.2019.00137.
11. Du Y., Ji Q., Cai L. et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Jun 28; 15:90. doi: 10.1186/s12933-016-0406-5.
12. Cătoi AF., Suciu Ș., Părvu A.E. et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation. *Clujul Med*. 2014; 87(1):19-26. doi: 10.15386/cjm.2014.8872.871.afcl.
13. Onur I., Oz F., Yildiz S. et al. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology*. 2014 Nov; 65(10):896-900. doi: 10.1177/0003319713511322.
14. de Souza Batista C.M., Yang R.-Z., Lee M.-J., et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007; 56(6):1655–1661. doi: 10.2337/db06-1506.
15. Saely C.H., Leherer A., Muendlein A., et al. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015; 244:38–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.100.
16. Kocijancic M., Cubranic Z., Vujcic B., et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jul; 48(7):1145-54. doi: 10.1007/s11255-016-1275-2.
17. Mirzaei K., Hossein-Nezhad A., Keshavarz S.A. et al. Crosstalk between circulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma, adipokines and metabolic syndrome in obese subjects. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Dec 12; 5(1):79. doi: 10.1186/1758-5996-5-79.
18. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutr J*. 2014 Feb 14; 13:17. doi: 10.1186/1475-2891-13-17.
19. Esteghamati A., Noshad S., Rabizadeh S. et al. Comparative effects of metformin and pioglitazone on omentin and leptin concentrations in patients with newly diagnosed diabetes: a randomized clinical trial. *Regul Pept*. 2013 Mar 10; 182:1-6. doi: 10.1016/j.regpep.2012.12.005.
20. Greulich S., Chen W.J., Maxhera B. et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e59697. doi: 10.1371/journal.pone.0059697.
21. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардио Соматика*. 2016; 7(3-4):5-71.
22. Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Баженова Е.А. и др. Регуляция экспрессии генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в интраабдоминальной жировой ткани. *Биомедицинская химия*. 2016. 62(3): 283-289.
23. Shang F.J., Wang J.P., Liu X.T. et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers*. 2011 Dec; 16(8):657-62. doi: 10.3109/1354750X.2011.622789.
24. 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 Feb; 12(2):141-149. doi: 10.2217/bmm-2017-0197.
25. Harada K., Shibata R., Ouchi N. et al. Increased expression of the adipocytokine omentin in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients. *Atherosclerosis*. 2016 Aug;251:299-304. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.003.
26. Moreno-Navarrete J.M., Catalán V., Ortega F. et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Apr 9; 7:27. doi: 10.1186/1743-7075-7-27.
27. Jialal I., Devaraj S., Kaur H. et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar; 98(3):E514-7. doi: 10.1210/jc.2012-3673.
28. Urbanová M., Dostálová I., Trachta P. et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Physiol Res*. 2014; 63(2):207-18.
29. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Oct; 2(10):536-43. doi: 10.1038/ncpcardio0319.
30. Vu A., Sidhom M.S., Bredbeck B.C. et al. Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jan 15; 6(1):4. doi: 10.1186/1758-5996-6-4.
31. Luque-Ramírez M., Martínez-García M.Á., Montes-Nieto R. et al. Sexual dimorphism in adipose tissue function as evidenced by circulating adipokine concentrations in the fasting state and after an oral glucose challenge. *Hum Reprod*. 2013 Jul; 28(7):1908-18. doi: 10.1093/humrep/det097.
32. Усенко Т.С., Мирошникова В.В., Баженова Е.А. и др. Экспрессия генов ITLN1, PPARγ и TNFα в интраабдоминальной жировой ткани. *Цитология*. 2017. 59(1): 27-33.
33. Park H.J., Park H.S., Lee J.U. et al. Gender-specific differences in PPARγ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen. *Sci Rep*. 2016 Jun 23; 6:28495. doi: 10.1038/srep28495.
34. Dubois S.G., Heilbronn L.K., Smith S.R. et al. Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Sep; 14(9):1543-52. doi: 10.1038/oby.2006.178.
35. Motawi T.K., Shaker O.G., Ismail M.F., Sayed N.H. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in Obesity and Colorectal Cancer: the Role of Epigenetics. *Sci Rep*. 2017 Sep 6; 7(1):10714. doi: 10.1038/s41598-017-11180-6.
36. Takano H., Komuro I. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*. 2009 73(2): 214–220. doi:10.1253/circj.cj-08-1071.

References

1. Lau W.B., Ohashi K., Wang Y. et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2017 Jun 23;81(7):920-928. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458.
2. Smékal A., Václavík J., Stejskal D. et al. Plasma levels and leucocyte RNA expression of adipokines in young patients with coronary artery disease, in metabolic syndrome and healthy controls. *Cytokine*. 2019 Oct; 122:154017. doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.016.

3. Iwasaki K., Urabe N., Kitagawa A., Nagao T. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb; 34(2):301-309. doi: 10.1007/s10554-017-1227-7.
4. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A. et al. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology. *Atherosclerosis*. 2017 Aug; 263:361-368. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.017.
5. Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R. et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2011 Dec; 219(2):811-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.017.
6. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 629 – 639. doi: 10.5551/jat.7922.
7. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85 – 97. doi: 10.1038/nri2921.
8. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(6):363–371. doi: 10.1038/nrendo.2015.58.
9. Watanabe T., Watanabe-Kominato K., Takahashi Y. et al. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2017 Jun 18; 7(3):765-781. doi: 10.1002/cphy.c160043.
10. Mancuso P., Bouchard B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 11; 10: 137. doi: 10.3389/fendo.2019.00137.
11. Du Y., Ji Q., Cai L. et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Jun 28; 15:90. doi: 10.1186/s12933-016-0406-5.
12. Cătoi A.F., Suciu Ș., Pârnu A.E. et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation. *Clujul Med*. 2014; 87(1):19-26. doi: 10.15386/cjm.2014.8872.871.afcl.
13. Onur I., Oz F., Yildiz S. et al. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology*. 2014 Nov; 65(10):896-900. doi: 10.1177/0003319713511322.
14. de Souza Batista C.M., Yang R.-Z., Lee M.-J., et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007; 56(6):1655–1661. doi: 10.2337/db06-1506.
15. Saely C.H., Leiberer A., Muendlein A., et al. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015; 244:38–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.100.
16. Kocijancic M., Cubranic Z., Vujicic B., et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of sub-clinical atherosclerosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jul; 48(7):1145-54. doi: 10.1007/s11255-016-1275-2.
17. Mirzaei K., Hossein-Nezhad A., Keshavarz S.A. et al. Crosstalk between circulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma, adipokines and metabolic syndrome in obese subjects. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Dec 12; 5(1):79. doi: 10.1186/1758-5996-5-79.
18. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutr J*. 2014 Feb 14; 13:17. doi: 10.1186/1475-2891-13-17.
19. Esteghamati A., Noshad S., Rabizadeh S. et al. Comparative effects of metformin and pioglitazone on omentin and leptin concentrations in patients with newly diagnosed diabetes: a randomized clinical trial. *Regul Pept*. 2013 Mar 10; 182:1-6. doi: 10.1016/j.regpep.2012.12.005.
20. Greulich S., Chen W.J., Maxhera B. et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e59697. doi: 10.1371/journal.pone.0059697.
21. Bokeriya L.A., Aronov D.M. et al. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Koronarnoye shuntirovaniye bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa: reabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika [Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention]. *Kardio-Somatika [Cardiosomatics]*. 2016; 7(3-4):5-71. (In Russ.)
22. Miroshnikova, V. V., Panteleeva, A. A., Bazhenova, E. A., et al. Regul'yatsiya ekspressii genov transporterov ABCA1 i ABCG1 v intraabdominal'noy zhirovoy tkani [Regulation of ABCA1 and ABCG1 gene expression in the intraabdominal adipose tissue]. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2016. 62(3): 283-289. (In Russ.)
23. Shang F.J., Wang J.P., Liu X.T. et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers*. 2011 Dec; 16(8):657-62. doi: 10.3109/1354750X.2011.622789.
24. 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 Feb; 12(2):141-149. doi: 10.2217/bmm-2017-0197.
25. Harada K., Shibata R., Ouchi N. et al. Increased expression of the adipocytokine omentin in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients. *Atherosclerosis*. 2016 Aug; 251:299-304. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.003.
26. Moreno-Navarrete J.M., Catalán V., Ortega F. et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Apr 9; 7:27. doi: 10.1186/1743-7075-7-27.
27. Jialal I., Devaraj S., Kaur H. et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar; 98(3):E514-7. doi: 10.1210/jc.2012-3673.
28. Urbanová M., Dostálová I., Trachta P. et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Physiol Res*. 2014; 63(2):207-18.
29. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Oct; 2(10):536-43. doi: 10.1038/ncpcardio0319.
30. Vu A., Sidhom M.S., Bredbeck B.C. et al. Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jan 15; 6(1):4. doi: 10.1186/1758-5996-6-4.
31. Luque-Ramírez M., Martínez-García M.Á., Montes-Nieto R. et al. Sexual dimorphism in adipose tissue function as evidenced by circulating adipokine concentrations in the fasting state and after an oral glucose challenge. *Hum Reprod*. 2013 Jul; 28(7):1908-18. doi: 10.1093/humrep/det097.
32. Usenko T.S., Miroshnikova V.V., Bazhenova E.A. et al. Ekspressiya genov ITLN1, PPARγ i TNFα v intraabdominal'noy zhirovoy tkani [ITLN1, PPARγ and TNFα gene expression in visceral adipose tissue]. *Tsitologiya [Cytology]*. 2017. 59(1): 27-33. (In Russ.)
33. Park H.J., Park H.S., Lee J.U. et al. Gender-specific differences in PPARγ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen. *Sci Rep*. 2016 Jun 23; 6:28495. doi: 10.1038/srep28495.
34. Dubois S.G., Heilbronn L.K., Smith S.R. et al. Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Sep; 14(9):1543-52. doi: 10.1038/oby.2006.178.
35. Motawi T.K., Shaker O.G., Ismail M.F., Sayed N.H. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in Obesity and Colorectal Cancer: the Role of Epigenetics. *Sci Rep*. 2017 Sep 6; 7(1):10714. doi: 10.1038/s41598-017-11180-6.
36. Takano H., Komuro I. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*. 2009 73(2): 214–220. doi:10.1253/circj.cj-08-1071.