

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-159-168

Изменение протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе и абдоминальном ожирении

Е.М. Стахнёва, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Е.В. Садовский, Ю.И. Рагино

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель – изучение связей некоторых белков крови с абдоминальным ожирением (АО) у пациентов с коронарным атеросклерозом методом количественного протеомного анализа. **Методы.** В исследовании участвовали пациенты с коронарным атеросклерозом ($n = 36$), средний возраст 57 ± 7 лет. Материал исследования – сыворотка крови. Концентрации белков в образцах сыворотки определяли с помощью набора PeptiQuant Plus Proteomics Kit. Идентификацию белков осуществляли методом мониторинга множественных реакций на масс-спектрометре Q-TRAP 6500, комбинированном с жидкостным хроматографом. **Результаты.** Масс-спектрометрическая идентификация выявила в образцах сыворотки крови у пациентов с коронарным атеросклерозом и АО в сравнении с лицами без АО более низкие концентрации белков: сывороточный альбумин, аполипопротеины А (I, IV), С (I, III, IV), L1, тромбоспондин-1, PAI-1, коагуляционные факторы (X, XII), фактор комплемента Н, фибронектин, СД5 антиген-подобный протеин, фосфолипид-переносящий белок, гелзолин и остеоонектин ($p < 0,05$). У пациентов с коронарным атеросклерозом выявлена корреляционная связь между АО и остеоонектином ($r = -0,603$; $p = 0,0001$). Кроме того, наличие АО ассоциировано с концентрацией остеоонектина ($B = -0,087$; $\text{Exp}(B) = 0,916$; ДИ $0,843-0,996$; $p = 0,039$) и гелзолина ($B = -0,092$; $\text{Exp}(B) = 0,912$; ДИ $0,839-0,991$; $p = 0,029$). **Заключение.** В данном исследовании обнаружено снижение концентраций в крови белков, связанных с воспалительным процессом, липидным обменом, адаптивными иммунными реакциями при коронарном атеросклерозе и АО. При коронарном атеросклерозе выявлена обратная ассоциация АО с гелзолином и остеоонектином, известным маркером кальцификации артерий. Данные результаты могут послужить основой для дальнейших исследований, а также для лучшего понимания влияния АО на коронарный атеросклероз.

Ключевые слова: протеомный анализ, масс-спектрометрия, коронарный атеросклероз, абдоминальное ожирение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004.

Автор для переписки. Стахнёва Е.М., e-mail: stahneva@yandex.ru

Для цитирования. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Садовский Е.В., Рагино Ю.И. Изменение протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе и абдоминальном ожирении. *Атеросклероз.* 2026; 22 (2): 159–168. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-159-168

Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis and abdominal obesity

E.M. Stakhneva, E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, E.V. Sadovski, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Background – to study the relationship of blood proteins with abdominal obesity in patients with coronary atherosclerosis by quantitative proteomic analysis. **Methods.** The study involved patients with coronary atherosclerosis ($n = 36$), with an average age of 57 ± 7 years. The research material is blood serum. Protein concentrations in serum samples were determined using the PeptiQuant Plus Proteomics Kit. The identification of protein fractions was carried out by monitoring multiple reactions on a Q-TRAP 6500 mass spectrometer combined with a liquid chromatograph. **Results.** Mass spectrometric identification revealed lower concentrations of proteins in blood serum samples from patients with coronary atherosclerosis and abdominal obesity: serum albumin, apolipoproteins A (I, IV), C (I, III, IV), L1, thrombospondin 1, PAI 1, coagulation factors (X, XII), complement factor H, fibronectin, CD5 antigen-like protein, phospholipid-transferring protein, gelsolin and osteonectin, compared with those without AO. The differences were considered significant at $p < 0.05$. In patients with coronary atherosclerosis, a correlation was found between AO and osteonectin ($r = -0.603$; $p = 0.0001$). In addition, the presence of AO is associated with the concentration of osteonectin ($B = -0,087$; $\text{Exp}(B) = 0,916$; ДИ 0,843–0,996; $p = 0,039$) and gelsolin ($B = -0,092$; $\text{Exp}(B) = 0,912$; ДИ 0,839–0,991; $p = 0,029$). **Conclusions.** In this study, we found a decrease in blood concentrations of proteins associated with the inflammatory process, lipid metabolism, adaptive immune responses in coronary atherosclerosis and AO. In addition, in coronary atherosclerosis, the reverse association of AO with gelsolin and osteonectin, a well-known marker of arterial calcification, was revealed. These results can serve as a basis for further research, as well as for a better understanding of the effect of AO on coronary atherosclerosis.

Keywords: proteomic analysis, mass spectrometry, coronary atherosclerosis, abdominal obesity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the budget topic under State Assignment No. FWNR-2024-0004.

Correspondence. Stakhneva E.M., e-mail: : stakhneva@yandex.ru

Citation. Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Sadovski E.V., Ragino Yu.I. Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis and abdominal obesity. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 159–168. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-159-168

Введение

Исследования в области этиологии и патогенеза атеросклероза актуальны из-за высокой распространенности и смертности от этого патологического состояния и связанных с ним заболеваний. Многие исследования показали патофизиологическую взаимосвязь между атеросклерозом и ожирением. Растет количество работ, демонстрирующих, что дисбаланс адипоцитокинов связан с риском развития кардиометаболических заболеваний и их осложнений [1–3].

Биомолекулы жировой ткани, адипоцитокины, являются биологически активными медиаторами воспаления, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и апоптоз. Адипоцитокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [4, 5].

Ожирение чаще всего определяется как избыточная жировая масса, ухудшающая здоровье,

зависит от индекса массы тела (ИМТ) и делится на степени. Ожирение взаимосвязано с возникновением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как дислипидемия, диабет 2 типа, повышенное артериальное давление. Ожирение также приводит к развитию ССЗ и смертности от них независимо от других факторов риска ССЗ [6].

Существует сильная корреляционная связь между общим ожирением и абдоминальным ожирением (АО), однако некоторые люди могут быть классифицированы по ИМТ как имеющие общее ожирение, но без абдоминального ожирения. Также можно иметь АО при отсутствии общего ожирения на основе определения ожирения по ИМТ. В исследованиях, изучавших связь избытка висцеральной жировой ткани с риском развития ССЗ показано, что пациенты с избытком висцеральной жировой ткани представляют собой группу лиц с самым высоким риском независимо от ИМТ [7, 8].

На данный момент неизвестно, какой вклад вносит АО в патогенез коронарного атеросклероза (КА). Развитие современных протеомных методов исследования, в частности, количественный протеомный анализ, используемый для идентификации и количественного определения биологических молекул на основе масс-спектрометрии с тандемными химическими метками, позволяет получить точные количественные результаты в различных образцах одновременно.

Целью данного исследования было изучение ассоциаций некоторых белков крови с наличием АО у мужчин с КА с помощью количественного протеомного анализа.

Материал и методы

В исследование включены мужчины с КА ($n = 36$), средний возраст респондентов 57 ± 7 лет. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

(протокол № 65 от 24.10.2023). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Материал исследования – сыворотка крови. У всех пациентов кровь забирала из локтевой вены утром натощак.

По результатам измерений окружности талии, бедер всех пациентов разделили на две группы: с АО ($n = 14$) и без АО ($n = 22$). Абдоминальное ожирение регистрировали при окружности талии более 94 см у мужчин. Среднее значение ИМТ в группе с АО составило $30,29 \pm 4,01$ кг/м², а в группе без АО – $27,56 \pm 4,72$ кг/м². Для стратификации риска для здоровья ожирение подразделяют на степени: I степень – ИМТ = 30,0–34,9 кг/м²; II степень – ИМТ = 35,0–39,9 кг/м²; III степень – ИМТ $\geq 40,0$ кг/м². ИМТ 25,0–29,9 кг/м² классифицируется как избыточная масса тела (табл. 1).

Концентрацию белков в образцах сыворотки крови определяли с помощью набора PeptiQuant Plus Proteomics Kit (Cambridge Isotope Laboratories, США) по методике производителя. Исследованы белки: 78 kDa glucose-regulated protein, Adiponectin, Afamin, Alpha-1-acid glycoprotein, Alpha-1-antichymotrypsin, Alpha-1-antitrypsin, Alpha-1B-glycoprotein, Alpha-2-antiplasmin, Alpha-2-HS-glycoprotein, Alpha-2-macroglobulin, Antithrombin-III, ApoA1, ApoA2, ApoA4, ApoB100, ApoC1, ApoC2, ApoC3, ApoC4, ApoD, ApoE, ApoL1, ApoM, Attractin, Beta-2-glycoprotein 1, Beta-Ala-His dipeptidase, Biotinidase, Carboxypeptidase B2, Cathelicidin antimicrobial peptide, CD5 antigen-like, Ceruloplasmin, Clusterin, Coagulation factor IX, Coagulation factor X, Coagulation factor XII, Complement C1q subcomponent subunit B, Complement C1q subcomponent subunit C, Complement C1r subcomponent, Complement C1s subcomponent, Complement component C3, Complement component C7, Complement component C9, Complement factor B, Corticosteroid-binding globulin, Fibrinogen alpha chain, Fibrinogen

Таблица 1

Распределение индекса массы тела в исследуемых группах

Table 1

Distribution of body mass index in the studied groups

Показатель / Indicator	ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	АО (+) ($n = 14$ чел)	АО (-) ($n = 22$ чел)
Нормальная масса тела / Normal body weight	18,5 до 24,9	0	6 (27 %)
Избыточная масса тела / Overweight	25,0–29,9	8 (57 %)	8 (36 %)
I степень ожирения / Obesity I	30,0–34,9	4 (29 %)	6 (27 %)
II степень ожирения / Obesity II	35,0–39,9	2 (14 %)	2 (9 %)

gamma chain, Fibronectin, Fibulin1, Gelsolin, Glutathione peroxidase 3, Haptoglobin, Hemoglobin subunit alpha, Hemopexin, Heparin cofactor 2, Hyaluronan-binding protein 2, Immunoglobulin chain C, Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2, Interleukin-10, Kininogen, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein, Lipopolysaccharide-binding protein, L-selectin, Mannan-binding lectin serine protease 2, Metalloproteinase inhibitor 2, Phosphatidylinositol-glycan-specific phospholipase D, Phospholipid transfer protein, Plasma protease C1 inhibitor, Plasma serine protease inhibitor, Plasminogen activator inhibitor 1, Plasminogen, Pregnancy zone protein, Protein AMBP, Protein Z-dependent protease inhibitor, Prothrombin, Retinol-binding protein 4, Serotransferrin, Serum albumin, SPARC, Thrombospondin1, Thyroxine-binding globulin, Transthyretin, Vitamin K-dependent protein S, Vitamin K-dependent protein, Vitronectin, Zinc-alpha-2-glycoprotein.

Очистку образцов проводили на картриджах для твердофазной экстракции Oasis HLB (Waters, США). Детекцию пептидов осуществляли методом мониторинга множественных реакций (MRM – Multiple Reaction Monitoring) на масс-спектрометре Q-TRAP 6500 (AB Sciex, США), комбинированном с жидкостным хроматографом Infinity 1290 (Agilent, США). Хроматографическое разделение проводили на колонке Titan C18, 1,9 мкм (Supelco, США) в несколько этапов. Скорость потока – 0,4 мл/мин, температура разделения – 45 °С.

Детектировали положительно заряженные ионы, полученные с помощью ионизации электроспреем в источнике Turbo Spray IonDrive. Построение калибровочных кривых и определение концентрации белков осуществляли в программе MultiQuant 3.0.2 (AB Sciex, США) по площади пиков MRM-переходов, специфичных для каждого исследованного пептида.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 23.0 для Windows. Статистический анализ включал тест на нормальность распределения признаков Колмогорова–Смирнова, описательную статистику. Сравнения проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Результаты исследования в табл. 2 приведены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25;75]). Наличие взаимосвязей между абдоминальным ожирением и белками сыворотки крови определяли с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена

(*r*)). С целью поиска ассоциаций проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате протеомного профилирования сыворотки крови идентифицировано 84 белка. Анализ дифференциальной экспрессии белка проведен по двум техническим повторам каждого образца. В результате сравнительного анализа выделено 18 белков, концентрация которых статистически значимо различалась в исследуемых группах ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

У пациентов с КА и АО статистически значимо различались уровни основных белков крови, таких как сывороточный альбумин (в 1,2 раза) и фибронектин (в 2,3 раза) (см. табл. 2).

Один из основных белков свертывающей системы крови, фибриноген, значительно отличался в исследуемых группах, в группе пациентов с АО концентрация фибриногена (chain γ) была в 2,4 раза ниже, но статистической значимости достигнуто не было (см. табл. 2). Также уровень связанного с фибриногеном и участвующего в образовании сгустка фибулина в группах не различался, 707,40 fmol/ μ l против 663,90 fmol/ μ l.

Уровни компонентов фибринолитической системы плазминогена и протромбина не различались в группах пациентов, но концентрации коагуляционных факторов X и XII были ниже в 1,3 раза, PAI-1 – ниже в 1,5 раза, а тромбоспондина-1 – ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$) у пациентов с КА и АО (см. табл. 2).

При анализе аполипопротеинов крови мы выявили снижение уровней апо А (I, II, IV), апо С (I, II, III, IV), апо D, апо E, апо L1 и повышение апо В у пациентов с КА и АО (см. табл. 2). Но статистическая значимость была достигнута только для апо А (I, IV), С (I, III, IV) и апо L1. При этом уровень CD5 antigen-like, ключевого регулятора синтеза липидов, различался в 1,4 раза ($p = 0,030$). Концентрация фосфолипид-переносящего белка, одного из регуляторов липидного обмена, также различалась в 1,4 раза ($p = 0,011$), (см. табл. 2). При этом уровень желтолина, белка, участвующего в локализации воспаления, был снижен в 1,3 раза у пациентов с КА и АО (см. табл. 2).

Из белков острой фазы у пациентов с КА и АО значительно снижен уровень компонента системы комплемента – фактора комплемента Н ($p = 0,012$) и церулоплазмина, но в отношении це-

Таблица 2

Концентрация белков в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и абдоминальным ожирением
(наличие (+)/отсутствие (-)) (fmol/μl) Me [25;75]

Table 2

Blood protein concentration in men with coronary atherosclerosis and abdominal obesity
(presence (+)/absence (-)) (fmol/μl) Me [25;75]

№	Название белка/Protein name	АО (+) (n = 14)	АО (-) (n = 22)	p
1	Альбумин сывороточный/Serum albumin	323650,00 [307425,00; 339100,00]	393700,00 [338900,00; 462150,00]	0,0001
2	Адипонектин/Adiponectin	50,09 [46,36; 65,62]	54,22 [34,87; 59,76]	0,781
3	Аполипопротеин AI/Аpo AI	18880,00 [17600,00; 20645,00]	22525,00 [20140,00; 28217,25]	0,003
4	Аполипопротеин АII/Аpo АII	9670,50 [9234,75; 10800,00]	10315,00 [7914,00; 14857,00]	0,180
5	Аполипопротеин АIV/Аpo АIV	368,65 [312,50; 637,32]	700,25 [573,15; 735,80]	0,001
6	Аполипопротеин В100/Аpo В100	281,40 [163,57; 312,62]	225,65 [205,52; 282,22]	0,619
7	Аполипопротеин СI/Аpo СI	4345,00 [3498,25; 4780,75]	5625,00 [3924,00; 6249,00]	0,007
8	Аполипопротеин СII/Аpo СII	1539,00 [1152,25; 2021,25]	1727,00 [1466,00; 3102,00]	0,150
9	Аполипопротеин СIII/Аpo СIII	3894,50 [3302,50; 4703,75]	5098,50 [3821,75; 6747,50]	0,009
10	Аполипопротеин СIV/Аpo СIV	95,64 [70,27; 119,35]	155,50 [132,55; 189,95]	0,0001
11	Аполипопротеин D/Аpo D	987,80 [943,65; 1286,50]	1170,00 [989,35; 1603,00]	0,191
12	Аполипопротеин E/Аpo E	809,45 [622,80; 821,72]	713,05 [650,75; 876,17]	0,785
13	Аполипопротеин L1/Аpo L1	421,40 [358,27; 501,75]	574,80 [458,55; 807,47]	0,001
14	CD5 антиген-подобный белок/ CD5 antigen-like	295,90 [202,95; 637,80]	630,20 [303,82; 712,95]	0,030
15	Фосфолипид-переносящий белок/ Phospholipid transfer protein	359,75 [341,90; 429,90]	515,70 [388,80; 589,55]	0,011
16	Тромбоспондин-1/Thrombospondin 1	56,89 [34,52; 76,58]	89,78 [67,12; 108,02]	0,0001
17	Фибриноген (chain γ)/Fibrinogen (chain γ)	46,45 [22,39; 53,18]	111,80 [42,47; 140,37]	0,052
18	Фибронектин/Fibronectin	233,25 [174,00; 388,92]	528,65 [305,10; 574,37]	0,008
19	Коагуляционный фактор X/ Coagulation factor X	107,55 [93,24; 117,80]	136,85 [106,26; 148,02]	0,045
20	Коагуляционный фактор XII/ Coagulation factor XII	284,90 [228,82; 518,40]	377,55 [337,67; 485,25]	0,023
21	Фактор комплемента /Protein AMBP	489,60 [444,25; 586,15]	569,80 [528,27; 632,92]	0,012
22	Ингибитор активатора плазминогена-1/PAI-1	21,64 [20,29; 26,89]	31,91 [20,59; 37,43]	0,010
23	Гелзолин/Gelsolin	63,03 [53,97; 68,56]	83,66 [61,93; 96,88]	0,001
24	Ретинол-связывающий белок 4/ Retinol-binding protein 4	1168,50 [924,22; 1333,75]	1409,00 [1197,50; 1787,75]	0,012
25	Остеонектин/SPARC	31,98 [20,91; 41,82]	53,50 [42,49; 68,95]	0,0001

рулоплазмину статистической значимости не достигнуто, 1798,00 fmol/ μ l против 1940,00 fmol/ μ l (см. табл. 2).

Концентрация остеоонектина, кальций-связывающего гликопротеина, в 1,7 раза ниже у пациентов с КА, осложненным АО (см. табл. 2).

При исследовании корреляционных связей белков сыворотки крови с АО обнаружены отрицательные связи с апо AI ($r = -0,494$; $p = 0,002$), апо AIV ($r = -0,565$; $p = 0,0001$), апо CI ($r = -0,450$; $p = 0,006$), апо CIII ($r = -0,439$; $p = 0,007$), апо CIV ($r = -0,576$; $p = 0,0001$), апо L1 ($r = -0,554$; $p = 0,0001$), CD5 антиген-подобным протеином ($r = -0,368$; $p = 0,027$), фосфолипид-переносящим белком ($r = -0,428$; $p = 0,009$), гелзолином ($r = -0,527$; $p = 0,001$), коагуляционным фактором X ($r = -0,340$; $p = 0,042$) и коагуляционным фактором XII ($r = -0,384$; $p = 0,021$), PAI-1 ($r = -0,433$; $p = 0,008$), тромбоспондином-1 ($r = -0,636$; $p = 0,0001$), фактором комплемента H ($r = -0,427$; $p = 0,010$), сывороточным альбумином ($r = -0,576$; $p = 0,0001$), фибронектином ($r = -0,717$; $p = 0,004$), фибриногеном γ ($r = -0,451$; $p = 0,046$) и остеоонектином ($r = -0,603$; $p = 0,0001$).

Проведенный далее многофакторный логистический регрессионный анализ, где в качестве «зависимой» переменной брали АО (наличие/отсутствие), а в качестве «независимых» переменных выступали исследуемые белки крови, выявил обратную ассоциацию с остеоонектином ($B = -0,087$; $\text{Exp}(B) = 0,916$; ДИ 0,843–0,996; $p = 0,039$) и гелзолином ($B = -0,092$; $\text{Exp}(B) = 0,912$; ДИ 0,839–0,991; $p = 0,029$).

Обсуждение

Ожирение определяют как избыточную жировую массу, ухудшающую здоровье. В нашем исследовании в группах было одинаковое количество человек с избыточной массой тела и ожирением II степени, т.е. большинство участников исследования имели избыточную массу тела или ожирение I степени. При сравнении средних значений ИМТ в исследуемых группах, $30,29 \pm 4,01$ кг/ m^2 против $27,56 \pm 4,72$ кг/ m^2 , статистически значимых отличий не получено.

Ожирение ассоциировано с дислипидемией и неблагоприятными уровнями адипокинов и маркеров воспаления. При КА у пациентов с ожирением и нестабильными бляшками уровни С-пептида, ФНО α и ИЛ-6 были в 1,8, 1,6 и 2,8 раза выше соответственно, чем у па-

циентов с ожирением и стабильными бляшками. Вероятность наличия нестабильной бляшки увеличивается с повышением уровня ФНО α на 49 % у пациентов с ожирением [9]. Однако при различных значениях ИМТ существуют индивидуальные различия в количестве подкожной и висцеральной жировой ткани. В группах с избыточным весом и ожирением лица с низким уровнем висцерального жира характеризуются более благоприятным профилем риска ССЗ, иногда называемым метаболически здоровым ожирением [10, 11]. В исследованиях, изучавших связь избытка висцеральной жировой ткани с риском развития ССЗ, показано, что пациенты с избытком висцеральной жировой ткани представляют собой группу лиц с самым высоким риском независимо от ИМТ [7, 8].

По результатам нашего исследования у лиц с КА и АО значительно снижены концентрации в крови белков, участвующих в липидном обмене, и белков, участвующих в каскаде коагуляции. При этом уровень основного адипокина сыворотки крови и жировой ткани, адипонектина, был выше в группе лиц с АО и КА, $60,14 \pm 25,99$ fmol/ μ l против $53,89 \pm 26,37$ fmol/ μ l, хотя статистической значимости не достигнуто.

У пациентов с КА и АО повышались уровни белков крови, таких как сывороточный альбумин, фибриноген и фибронектин. В более раннем исследовании нами продемонстрировано значительное увеличение сывороточного альбумина и фибриногена у пациентов с КА с нестабильными бляшками в артериях [12]. Также показано, что ингибирование цепей фибриногена- α и - γ , фактора XI было связано со снижением риска любого ишемического инсульта и кардиоэмболического инсульта ($p < 0,002$). Генетически обусловленное ингибирование фибриногена- β и - γ было связано со снижением риска инсульта крупной артерии ($p = 0,001$) [13].

В данном исследовании у лиц с КА и АО уровень изоформы фибриногена (chain γ) снижался в 2,4 раза, хотя статистической значимости достигнуто не было.

Процесс атеросклероза неразрывно связан с воспалением и эндотелиальной дисфункцией сосудов, отложением липидов в интиме, усилением врожденных и адаптивных иммунных реакций, пролиферацией гладкомышечных клеток и ремоделированием внеклеточного матрикса, что приводит к образованию атеросклеротической бляшки.

Фибронектин – гликопротеин плазмы крови, принимающий непосредственное участие в

различных клеточных взаимодействиях, таких как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз. У людей плазменный фибронектин рассматривается как отрицательный белок острой фазы и дополнительный диагностический маркер крови. Его концентрация резко уменьшается при травмах, сепсисе, ожогах, остром воспалении, хирургическом вмешательстве и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови [14].

В нашем исследовании у пациентов с КА и АО уровень этого белка был в 2,3 раза ниже.

Неповрежденный эндотелий сосудов обладает тромборезистентностью, а поврежденный эндотелий — значительными прокоагулянтными свойствами. Белки фибронектин, протромбин, тромбоспондин, плазминоген и PAI-1 — участники каскада коагуляции. В исследовании показано, что активация тромбоцитов приводит к локальному высвобождению фибриногена, фибронектина, vWF, тромбоспондина, витронектина и факторов свертывания, способствуя адгезии тромбоцитов и усилению коагуляции [15]. А уровень фактора XII в крови связан с наличием уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [16].

В нашем исследовании уровни плазминогена и протромбина не различались в группах пациентов, а концентрации коагуляционных факторов X и XII были ниже в 1,3 раза, PAI-1 ниже в 1,5 раза, а тромбоспондина-1 ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$) у пациентов с КА и АО, позволяя предположить ингибирование патологического атеросклеротического процесса.

Белок, подобный антигену CD5 (CD5 antigen-like), — это белок, секретируемый макрофагами и играющий роль в иммуномодуляции и метаболизме липидов, в крови образует комплексы с апо AI и апо AII. Белок, подобный антигену CD5 активирует аутофагию макрофагов, изменяя при этом воспалительные фенотипы, в частности, снижая экспрессию фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 β , одновременно повышая уровень интерлейкина-10 [17].

Фосфолипид-переносящий белок — белок, осуществляющий транспорт фосфолипидов из липопротеинов, богатых триглицеридами, в липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В крови образует комплексы с апо AI и апо E. Активность фосфолипид-переносящего белка в сыворотке крови человека является фактором риска ССЗ у человека и независимым предиктором смертности от всех причин [18].

При анализе аполипотеинов крови мы выявили снижение уровней апо A (I, IV), апо C (I, III, IV), апо L1 у пациентов с КА и АО с одновременным значительным снижением уровней белка, подобного антигену CD5, и фосфолипид-переносящего белка. Данные результаты позволяют предположить ингибирование процессов липогенеза у пациентов с КА при АО.

Гелзолин — белок, связывающий актин, активируемый кальцием, ключевой регулятор сборки/разборки актиновых нитей, активатор макрофагов, т.е. участвует в локализации воспаления. Известно, что у тучных крыс, получавших пищу с высоким содержанием жиров, концентрация гелзолина в белой жировой ткани повышена, что приводит к большему увеличению массы тела. А ингибирование гена гелзолина (*Gsn*) подавляло экспрессию липогенных генов, но значительно увеличивало экспрессию генов *Tnf α* и *Il6*, что может быть связано с липолитической активностью этих генов [19].

В нашем исследовании у пациентов с КА и АО гелзолин был ниже в 1,3 раза по сравнению с группой без АО.

При атеросклерозе одними из первых активируются белки острой фазы и белки, участвующие в реализации иммунного ответа организма, в частности система комплемента. Особое значение придают активации компонента комплемента C3, в которой сходятся различные пути системы комплемента, с образованием активных протеолитических продуктов C3. Кроме того, компонент комплемента C3 может быть маркером хронического воспалительного процесса, лежащего в основе инсулинорезистентности у лиц с ожирением независимо от пола, так как концентрация C3 в сыворотке крови выше в группе с ожирением, чем в группе с нормальной массой тела [20]. В ранних исследованиях мы обнаружили, что нестабильность атеросклеротических бляшек ассоциирована с концентрацией компонента комплемента фактора H ($\text{Exp}(B) = 1,031$; ДИ 1,008–1,055; $p = 0,009$) [21].

В данном исследовании из белков острой фазы у пациентов с КА и АО значительно снижен уровень компонента системы комплемента — фактора комплемента H ($p < 0,05$), и церулоплазмينا, известного белка острой фазы, хотя в отношении церулоплазмينا статистической значимости не было достигнуто. Принимая во внимание снижение белков острой фазы (фибринектин, церулоплазмин, фактор комплемента H), данный результат позволяет предположить ин-

гибирование воспалительного процесса у пациентов с КА и АО.

Остеонектин (SPARC/ВМ40) — секретируемый кислый белок, богатый цистеином, кальций-связывающий и коллаген-связывающий гликопротеин. Остеонектин широко экспрессируется в различных клетках и тканях, включая остеобласты и адипоциты, и играет роль в развитии и ремоделировании тканей [22]. Повышенные уровни остеоネクтина связаны с метаболическими заболеваниями, включая такие, как ожирение, диабет и ССЗ, связанные с хроническим воспалением [23]. Кроме того, повышенный уровень остеоネクтина положительно связан с провоспалительным фенотипом макрофагов М1 [24].

Известно, что остеоネクтин вызывает активацию макрофагов, индуцируя реакцию интерферона-1 в зависимости от Toll-подобного рецептора 4 [23]. Индуцируемое снижение регуляции SPARC у взрослых мышей снижает ожирение путем регуляции расхода энергии и контролирует липолиз адипоцитов. Удаление SPARC из адипоцитов оказалось достаточным для защиты мышей от ожирения, хронического воспаления и метаболических нарушений, вызванных высоким содержанием жира. Механизм действия SPARC заключается в активации инфламмосомы NLRP3 на этапе подготовки, а снижение экспрессии SPARC снижает воспаление макрофагов в жировой ткани, в то время как избыток SPARC активирует макрофаги через сигнальные пути JNK. В совокупности снижение уровня SPARC в адипоцитах обеспечивает метаболические и противовоспалительные преимущества при ожирении [23].

В нашем исследовании концентрация остеоネクтина в 1,7 раза ниже у пациентов с КА и АО, а линейный регрессионный анализ выявил значимую обратную ассоциацию с остеоネクтином. То есть мы не получили подтверждения протективных свойств остеоネクтина при АО и КА, что, возможно, обусловлено малым количеством наблюдений.

Заключение

В данном исследовании мы обнаружили снижение концентраций в крови белков, связанных с воспалительным процессом, липидным обменом, адаптивными иммунными реакциями при КА и АО. Кроме того, при КА выявлена обратная ассоциация АО с гелзолином и остеоネクти-

ном, известным маркером кальцификации артерий. Данные результаты могут послужить основой для дальнейших исследований, а также для лучшего понимания влияния АО на КА.

Ограничение исследования

Ограничением данного исследования является небольшая выборка респондентов ($n = 36$).

Список литературы / References

1. Carbone S., Canada J.M., Billingsley H.E., Siddiqui M.S., Elagizi A., Lavie C.J. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc. Health Risk Manag.* 2019; 15: 89–100. doi: 10.2147/VHRM.S168946
2. Гарбузова Е.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Мурашов И.С., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Адипокины в атеросклеротических бляшках у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Кардиология.* 2024; 64 (8): 39–47. doi: 10.18087/cardio.2024.8.n2634 [Garbuzova E.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Murashov I.S., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Adipokines in atherosclerotic plaques in men with coronary atherosclerosis. *Cardiology.* 2024; 64 (8): 39–47. doi: 10.18087/cardio.2024.8.n2634 (In Russ.).]
3. Yuxiang L., Fujii K. Human Resistin and Cardiovascular Disease. *Int. Heart J.* 2020; 61 (3): 421–423. doi: 10.1536/ihj.20-221
4. Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A., Lago F., Gómez R., Mobasher A, Gualillo O. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175 (10): 1569–1579. doi: 10.1111/bph.14181
5. Ледовских С.Р., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Молекулы, секретируемые висцеральными адипоцитами у пациентов с коронарным атеросклерозом и инсулинорезистентностью. *Рос. кардиол. журн.* 2024; 29 (8): 5788. doi: 10.15829/15604071-2024-5788 [Ledovskikh S.R., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Molecules secreted by visceral adipocytes in patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance. *Russ. J. Cardiol.* 2024; 29 (8): 5788. doi: 10.15829/15604071-2024-5788 (In Russ.).]
6. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J., Lear S.A., Ndumele C.E., Neeland I.J., Sanders P., St-Onge M.P. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143 (21): e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
7. Liu Q., Cui H., Si F., Wu Y., Yu J. Association of Cumulative Exposure to Metabolic Score for Visceral Fat With the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025; 16 (1): e13702. doi: 10.1002/jcsm.13702

8. Kang M.K., Song J.E., Kweon Y.O., Tak W.Y., Park S.Y., Lee Y.R., Park J.G. Visceral Obesity and Its Association with Severe Coronary Artery Calcification in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14 (20): 2305. doi: 10.3390/diagnostics14202305
9. Striukova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Y.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Y.I. Adipokine Levels in Men with Coronary Atherosclerosis on the Background of Abdominal Obesity. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (8): 1248. doi: 10.3390/jpm12081248
10. Després J.P. What is «metabolically healthy obesity»? From epidemiology to pathophysiological insights. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2283–2285. doi: 10.1210/jc.2012-2081
11. Camhi S.M., Must A., Gona P.N., Hankinson A., Odegaard A., Reis J., Gunderson E.P., Jacobs D.R., Carnethon M.R. Duration and stability of metabolically healthy obesity over 30 years. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2019; 43: 1803–1810. doi: 10.1038/s41366-018-0197-8
12. Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A., Starostin K.V., Sadovskii E.V., Peltek S.E., Voevoda M.I., Chernyavskii A.M., Volkov A.M., Ragino Yu.I. A Proteomic Study of Atherosclerotic Plaques in Men with Coronary Atherosclerosis. *Diagnostics*. 2019. 9 (4): E177. doi: 10.3390/diagnostics9040177
13. Yuan S., Burgess S., Laffan M., Mason A.M., Dichgans M., Gill D., Larsson S.C. Genetically Proxied Inhibition of Coagulation Factors and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10 (8): e019644. doi: 10.1161/JAHA.120.019644
14. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е., Белинин Г.Ю., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Соколова М.А., Гурия Г.Т., Зозуля Н.И., Кохно А.В. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор). *Атеротромбоз*. 2022; 12 (1): 138–158. doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158 [Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Efremov E.E., Belinin G.Yu., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Sokolova M.A., Guria G.T., Zozulya N.I., Kokhno A.V. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). *Atherothrombosis*. 2022; 12 (1): 138–158. doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158 (In Russ.).]
15. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.* 2014; 276 (6): 618–632. doi: 10.1111/joim.12296
16. Ragino Y.I., Striukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Y.V., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Chernyavskii A.M., Kashtanova E.V. Association of some hemostasis and endothelial dysfunction factors with probability of presence of vulnerable atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *BMC Res. Notes*. 2019; 12 (1): 336. doi: 10.1186/s13104-019-4360-7
17. Kamma E., Becquart P., Traboulssee A., Schabas A., Vavasseur I.M., Laule C., Vilariño-Güell C., Quandt J.A. Elevated levels of serum CD5 antigen-like protein distinguish secondary progressive multiple sclerosis from other disease subtypes. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 56: 103269. doi: 10.1016/j.msard.2021.103269
18. Jiang X.C., Yu Y. The Role of Phospholipid Transfer Protein in the Development of Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021; 23 (3): 9. doi: 10.1007/s11883-021-00907-6
19. Mukherjee R., Yun J.W. Long chain acyl CoA synthetase 1 and gelsolin are oppositely regulated in adipogenesis and lipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 420 (3): 588–593. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.038
20. Al-Domi H.A., Al Haj Ahmad R.M. Association between complement component C3 and body composition: a possible obesity inflammatory biomarker for insulin resistance. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017; 26 (6): 1082–1087. doi: 10.6133/apjcn.012017.02
21. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Кургузов А.В., Мурашов И.С., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Связь белков острой фазы в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек при коронарном атеросклерозе. *Проф. медицина*. 2023, 26 (8): 76–81. doi: 10.17116/profmed20232608176 [Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Sadovskiy E.V., Kurguzov A.V., Murashov I.S., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Association of acute phase proteins in the blood with the presence of unstable atherosclerotic plaques in coronary atherosclerosis. *Prof. Med.* 2023, 26 (8): 76–81. doi: 10.17116/profmed20232608176 (In Russ.).]
22. Rosset E.M., Bradshaw A.D. SPARC/osteonectin in mineralized tissue. *Matrix Biol.* 2016; 52-54: 78–87. doi: 10.1016/j.matbio.2016.02.001
23. Ryu S., Sidorov S., Ravussin E., Artyomov M., Iwasaki A., Wang A., Dixit V.D. The matricellular protein SPARC induces inflammatory interferon-response in macrophages during aging. *Immunity*. 2022; 55 (9): 1609–1626.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2022.07.007
24. Toba H., de Castro Brás L.E., Baicu C.F., Zile M.R., Lindsey M.L., Bradshaw A.D. Secreted protein acidic and rich in cysteine facilitates age-related cardiac inflammation and macrophage M1 polarization. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2015; 308 (12): 972–982. doi: 10.1152/ajpcell.00402.2014

Сведения об авторах:

Екатерина Михайловна Стахнёва, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Евгений Викторович Садовский, младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7350-534X, e-mail: stinger000@mail.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors

Ekaterina M. Stakhneva, candidate of biological sciences, senior researcher in the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stakhneva@yandex.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biological sciences, senior researcher in the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Evgeny V. Sadovski, junior researcher in the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7350-534X, e-mail: stinger000@mail.ru

Yuliya I. Ragino, doctor of medical sciences, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, head of the ИПМ – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 25.01.2026

После доработки 15.03.2026

Принята к печати 23.04.2026

Received 25.01.2026

Revision received 15.03.2026

Accepted 23.04.2026

