



© СС © Коллектив авторов, 2022

УДК [616-056.52 + 616.379-008.64] : 611.018.26 : 575.117.2

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53

К. В. Драчева^{1,2}, И. А. Побожева^{1,2}, К. А. Анисимова¹, З. М. Хамид¹, А. П. Сапожникова²,
С. Г. Баландов¹, Д. И. Василевский¹, С. Н. Пчелина^{1,2}, В. В. Мирошникова^{1,2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», г. Гатчина, Россия

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *FABP4* В ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Поступила в редакцию 03.03.2022 г.; принята к печати 27.04.2022 г.

Резюме

Введение. Ожирение ассоциировано с высоким риском развития таких заболеваний, как метаболический синдром, сахарный диабет II типа (СД2), сердечно-сосудистая патология. Специфический липидный шаперон FABP4 — белок, связывающий жирные кислоты, — является важным для функционирования жировой ткани белком, который при этом входит в число секретируемых жировой тканью адипоцитокинов.

Целью исследования явилось изучение экспрессии гена *FABP4* в подкожной и висцеральной жировой ткани (ПЖТ и ВЖТ) у пациентов с ожирением и СД2.

Методы и материалы. Образцы ПЖТ и ВЖТ были получены при проведении бариатрических операций (N = 43, ИМТ > 35): 21 пациент с СД2, 22 — без СД2; а также у лиц без ожирения при плановых операциях на брюшной полости (контрольная группа, N = 15, ИМТ < 30). Уровень мРНК гена *FABP4* оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Было продемонстрировано, что уровень мРНК гена *FABP4* в ПЖТ и ВЖТ снижен при ожирении независимо от манифестации СД2 ($p < 0,01$). Наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем мРНК гена *FABP4* в жировой ткани и показателем ИМТ (для ПЖТ: $r = -0,327$, $p = 0,016$; для ВЖТ: $r = -0,304$, $p = 0,024$).

Заключение. Уровень экспрессии гена *FABP4* в ЖТ может выступать как маркер дисфункции ЖТ при ожирении.

Ключевые слова: *FABP4*, ожирение, сахарный диабет II типа, жировая ткань

Для цитирования: Драчева К. В., Побожева И. А., Анисимова К. А., Хамид З. М., Сапожникова А. П., Баландов С. Г., Василевский Д. И., Пчелина С. Н., Мирошникова В. В. Экспрессия гена *FABP4* в подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением и сахарным диабетом II типа. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(1):46–53. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53.

* Автор для связи: Валентина Вадимовна Мирошникова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: v.v.mirosh@gmail.com.

Kseniia V. Dracheva^{1,2}, Irina A. Pobozheva^{1,2}, Kristina A. Anisimova¹, Zarina M. Hamid¹,
Antonina P. Sapojnikova², Stanislav G. Balandov¹, Dmitry I. Vasilevsky¹,
Sofya N. Pchelina^{1,2}, Valentina V. Miroshnikova^{1,2*}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

FABP4 GENE EXPRESSION IN SUBCUTANEOUS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Received 03.03.2022; accepted 27.04.2022

Summary

Introduction. Obesity is associated with a high risk of developing concomitant diseases such as: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular pathology. FABP4 (fatty acid binding protein) is the specific lipid chaperone and an important protein for the function of adipose tissue and is one of the adipocytokines secreted by adipose tissue.

The **objective** of the study was to investigate the *FABP4* gene expression in subcutaneous and visceral adipose tissue (SAT and VAT) in patients with obesity and DM2.

Methods and materials. SAT and VAT samples were obtained during bariatric surgery (N = 43, BMI > 35): obese with DM2 (N = 21), obese without DM2 (N = 22). Samples for the control group without obesity (N = 15, BMI < 30) were obtained during planned operations on the abdominal cavity. *FABP4* mRNA level was estimated by real-time PCR.

Results. It has been demonstrated that the mRNA level of the *FABP4* gene in SAT and VAT is reduced in obesity, regardless of the manifestation of DM2 ($p < 0.01$). A negative correlation was observed between the mRNA level of the *FABP4* gene in adipose tissue and the BMI index (for SAT: $r = -0.327$, $p = 0.016$; for VAT: $r = -0.304$, $p = 0.024$).

Conclusion. The expression level of *FABP4* gene in AT can act as a marker of AT dysfunction in obesity.

Keywords: *FABP4*, obesity, type 2 diabetes mellitus, adipose tissue

For citation: Dracheva K. V., Pobozheva I. A., Anisimova K. A., Hamid Z. M., Sapojnikova A. P., Balandov S. G., Vasilevsky D. I., Pchelina S. N., Miroshnikova V. V. *FABP4* gene expression in subcutaneous and visceral adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(1):46–53. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53.

* **Corresponding author:** Valentina V. Miroshnikova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: v.v.mirosh@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение ассоциировано с высоким риском развития таких заболеваний, как метаболический синдром (МС), сахарный диабет II типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания. Являясь метаболически активным и эндокринным органом, жировая ткань (ЖТ) продуцирует гормоноподобные вещества — адипокины, которые участвуют в процессах энергетического обмена, метаболизма липидов и глюкозы, воспаления. Нарушение метаболизма липидов и дисбаланс секреции адипокинов при ожирении могут способствовать прогрессированию сопутствующих заболеваний [1].

FABP4 — наиболее изученный представитель семейства специфических липидных шаперонов — белков, связывающих жирные кислоты (FABPs — Fatty Acid-Binding Proteins), преимущественно экспрессирующийся клетками ЖТ (адипоцитами) [2]. Это основной цитоплазматический белок зрелых адипоцитов — на его долю приходится до 1 % от всех растворимых белков ЖТ [2]. *FABP4*, участвуя во внутриклеточном транспорте жирных кислот, регулирует их захват, внутриклеточное хранение и стимулирует процессы липолиза [3, 4]. Экспрессия гена *FABP4* определяется также в провоспалительно активированных макрофагах жировой ткани и в зонах атеросклеротических поражений сосудов, в эндотелиальных клетках артериол и венул, в тканях почек, легких и сердца человека [2, 5, 6].

FABP4 играет важную роль в регуляции процессов воспаления и метаболизма липидов, а также чувствительности к инсулину [4]. У лиц с ожирением, МС и СД2 наблюдается повышенный уровень *FABP4* в сыворотке крови [2, 7–10]. Исследование [11] показало, что *FABP4* связывается в кровотоке с ферментами нуклеозиддифосфаткиназой (NDPK) и аденозинкиназой (ADK), образуя белковый комплекс «фабкин» (*FABP4-ADK-NDPK*, Fabkin). Этот комплекс регулирует функцию клеток-мишеней, в частности, бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Экспериментально было показано, что у модельных мышей с ожирением при нейтрализации данного комплекса СД2 не развивается [11].

В настоящее время не очевидно, как уровень экспрессии гена *FABP4* в жировой ткани связан с концентрацией *FABP4* в сыворотке крови и, соответственно, с СД2. **Целью** исследования явилось изучение экспрессии гена *FABP4* в подкожной и висцеральной жировой ткани (ПЖТ и ВЖТ) у пациентов с ожирением и СД2.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Характеристика исследуемых групп. Исследование проводилось в группе 43 пациентов с ожирением II, III, IV степени (индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²; 21 пациент с СД2, 22 — без СД2). Парные образцы ПЖТ и ВЖТ были получены у пациентов при плановых бариатрических хирургических вмешательствах (шунтирование желудка или продольная резекция желудка) в Центре хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Аналогичные образцы от индивидуумов, составивших контрольную группу (N = 15) без ожирения и метаболических нарушений, получали при плановых операциях на брюшной полости. В таблице приведена краткая характеристика обследованных групп.

Оценка относительного уровня мРНК гена *FABP4*. Выделение тотальной РНК из биоптатов ПЖТ и ВЖТ было выполнено с использованием реагента Qiazol (*Qiagen*) с последующим удалением примеси геномной ДНК при обработке ДНКазой (DNase I, RNase-free, *Thermo Fisher Scientific*, США) согласно инструкции производителя. Для последующего синтеза кДНК был использован набор реагентов Revert Aid First cDNA Synthesis kit (*Thermo Fisher Scientific*, США). Отсутствие деградации РНК было проверено с помощью электрофореза в 1 %-м агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации). Относительный уровень мРНК гена *FABP4* определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (*BioRad*, США) методом, описанным нами ранее [12]. Были использованы следующие

Характеристика групп, вошедших в исследование
Characteristics of the groups included in the study

Показатель	Пациенты с ожирением		Контрольная группа (N = 15)
	без сахарного диабета II типа (N = 22)	сахарный диабет II типа (N = 21)	
Возраст, лет	(40,8±10,0)	(47,0±10,5)	(48,4±12,9)
Пол (мужчины/женщины)	4/18	4/15	4/11
Индекс массы тела, кг/м ²	(42,3±5,9)	(49,4±7,0)	(25,2±3,2)
Окружность талии (ОТ), см	(118±13)	(139±15)	–
Окружность бедер (ОБ), см	(131±12)	(135±17)	–
ОТ/ОБ	(0,9±0,1)	(1,0±0,1)	–
Глюкоза, ммоль/л	(5,4±0,7)	(7,6±2,0)	(5,2±0,7)
Инсулин, мкМЕ/мл	(19,2±10,6)	(27,6±15,0)	–
Индекс инсулинорезистентности	(5,0±2,9)	(10,0±5,2)	–
С-пептид, нг/мл	(2,7±0,9)	(4,4±2,5)	–
Гликированный гемоглобин, %	(5,5±0,3)	(7,1±1,9)	–
Общий холестерин, ммоль/л	(5,1±1,0)	(5,0±1,0)	–
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	(1,4±0,3)	(1,2±0,2)	–
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	(3,0±0,9)	(2,6±0,9)	–
Триглицериды, ммоль/л	(1,7±0,9)	(2,2±0,9)	–

Примечание: ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

последовательности (5'→3') прямого и обратного праймеров и зонда: 5'-gta-cct-gga-aac-ttg-tct-cca-3', 5'-cat-gcc-agc-cac-ttt-cct-g-3', 5'-(FAM)-agaagt-agg-agt-ggg-ctt-tgc-(BHQ1)-3' [12]. Для каждого образца измерение было выполнено в трех повторах, как минимум. Каждая плашка содержала отрицательный контроль (без матрицы) и контрольный образец, использовали пулированную кДНК жировой ткани, которая была получена от представителей контрольной группы (для всего цикла эксперимента) в трех повторах соответственно. Количество мРНК гена интереса нормировали по отношению к мРНК референсных генов *ACTB* и *RPLP0*.

Статистическую обработку данных выполняли в среде «R-Studio» с использованием встроенных пакетов «R» версии 3.6.2. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки различий между двумя группами использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни, между тремя группами с последующим попарным сравнением и с учетом поправки на множественные сравнения – тест Данна. Для анализа корреляции между количественными показателями пользовались методом Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень мРНК гена *FABP4* в ПЖТ был снижен как в подгруппе пациентов с ожирением без СД2, так и в подгруппе пациентов с ожирением и СД2, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении экспрессии этого гена в ПЖТ при ожирении (рис. 1). Нами также был проведен анализ корреляции уровня экспрессии гена *FABP4* с антропометрическими характеристиками:

уровень мРНК гена *FABP4* в ПЖТ продемонстрировал отрицательную корреляцию с показателем ИМТ ($r = -0,327$, $p = 0,016$).

При проведении сравнительного анализа уровня мРНК гена *FABP4* в ВЖТ было показано снижение уровня мРНК в объединенной группе пациентов с ожирением (независимо от наличия СД2), по сравнению с контрольной группой (рис. 2). При проведении сравнения отдельно в подгруппах пациентов с/без СД2 и в контрольной группе выявленные различия не выдержали поправки на множественные сравнения. Уровень экспрессии гена *FABP4* в ВЖТ также отрицательно коррелировал с показателем ИМТ ($r = -0,304$, $p = 0,024$).

В настоящем исследовании мы показали снижение уровня мРНК гена *FABP4* в ПЖТ и ВЖТ у пациентов с ожирением. В то же время уровень мРНК гена *FABP4* не отличался у пациентов с СД2 при сравнении с пациентами с ожирением без СД2, что свидетельствует о том, что снижение экспрессии гена *FABP4* связано, в первую очередь, с ожирением. Дополнительно была показана отрицательная корреляция уровня мРНК гена *FABP4* в ПЖТ и ВЖТ с ИМТ. Следует заметить, что предыдущие исследования, нацеленные установить связь ожирения и метаболических нарушений с экспрессией гена *FABP4* в жировой ткани, продемонстрировали противоречивые результаты.

Так, ранее сообщалось [15, 16], что экспрессия гена *FABP4* в ПЖТ и ВЖТ не изменяется при метаболически здоровом ожирении, по сравнению с лицами с нормальным весом. Однако в нескольких работах [4, 14, 15] было показано, что экспрессия *FABP4* в жировой ткани увеличивается при морбидном ожирении и у пациентов с СД2, что предполагает роль *FABP4* в патогенезе развития мета-

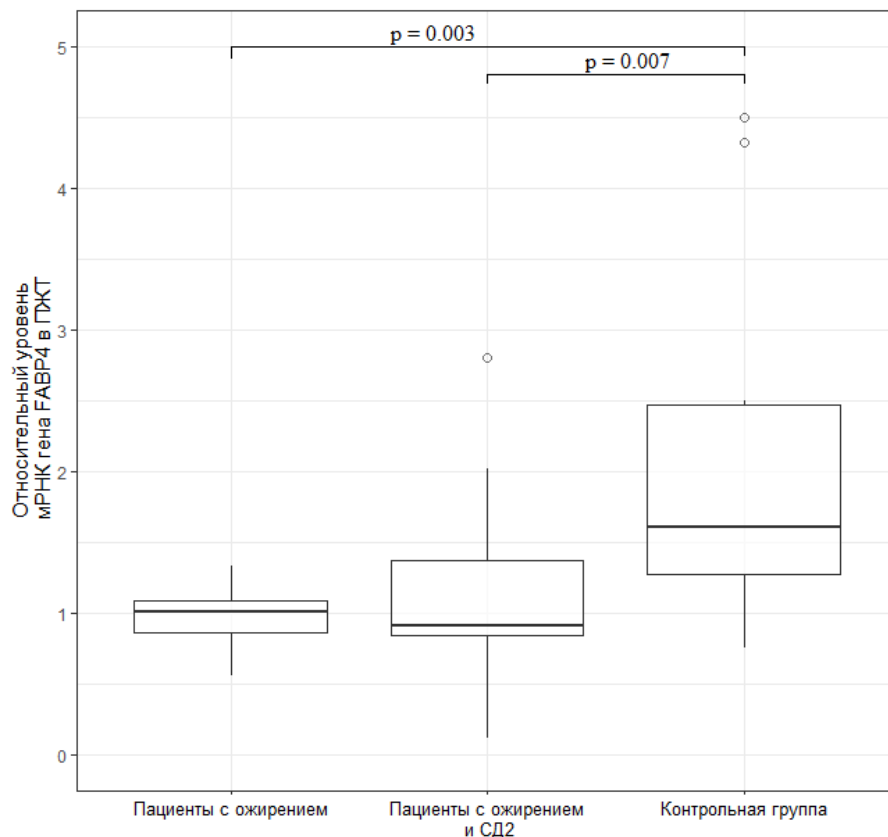


Рис. 1. Уровень мРНК гена *FABP4* в ПЖТ в подгруппах пациентов с ожирением, пациентов с ожирением и СД2 и контрольной группе

Fig. 1. The mRNA level of *FABP4* gene in SAT in the subgroups of patients with obesity, patients with obesity and DM2 and the control group

болического синдрома и инсулинорезистентности. В то же время в исследовании M. Clemente-Postigo et al. [17] было показано, что уровень мРНК гена *FABP4* снижен у людей с ожирением как в ПЖТ, так и ВЖТ, что согласуется с полученными нами данными. В исследовании M. I. Queipo-Ortuño et al. [18], данные которого также согласуются с нашими, лица без избыточной массы тела имели более высокий уровень мРНК гена *FABP4* в ПЖТ, чем лица с избыточным весом и ожирением. Для лиц с морбидным ожирением, в особенности с инсулинорезистентностью, было показано снижение экспрессии гена *FABP4* в ВЖТ [18]. При этом уровень *FABP4* в сыворотке крови положительно коррелировал с ИМТ, но без связи с экспрессией гена *FABP4* в жировой ткани [18]. Следует отметить, что ранее нами было продемонстрировано снижение уровня мРНК гена *FABP4* в ПЖТ при ишемической болезни сердца (ИБС) независимо от наличия ожирения, а в эпикардиальной ЖТ — у лиц с ИБС на фоне ожирения, корреляции уровня экспрессии гена *FABP4* с уровнем *FABP4* в сыворотке также не было выявлено [12]. Проведенный в исследовании [19] анализ протеома показал снижение содержания белка *FABP4* в эпикардиальной ЖТ при ИБС, что также согласуется с нашими данными о снижении экспрессии гена *FABP4* в жировой

ткани при ожирении и ИБС. Более того, ранее было показано [23], что вариант rs77878271 гена *FABP4*, расположенный в промоторной области и ассоциированный со снижением экспрессии гена, связан с увеличением сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом I типа. Таким образом, снижение гена *FABP4* в жировой ткани может быть ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением и СД2, что требует проведения дополнительных исследований.

Известно, что экспрессия гена *FABP4* значительно увеличивается в процессе дифференцировки адипоцитов [4]. Недавнее исследование [20] показало, что экспрессия гена *FABP4* снижена в адипоцитах, дифференцированных из стволовых клеток ПЖТ пациентов с ожирением и МС. Это свидетельствует о том, что наблюдаемое в нашем исследовании снижение экспрессии гена *FABP4* в ЖТ пациентов с ожирением может быть связано с изначально сниженным адипогенным потенциалом преадипоцитов при ожирении. Таким образом, согласно накопленным данным, снижение экспрессии гена *FABP4* в ЖТ приводит к накоплению липидов в цитоплазме и гипертрофии адипоцитов у пациентов с ожирением, МС и СД2. С другой стороны, это не соответствует данным

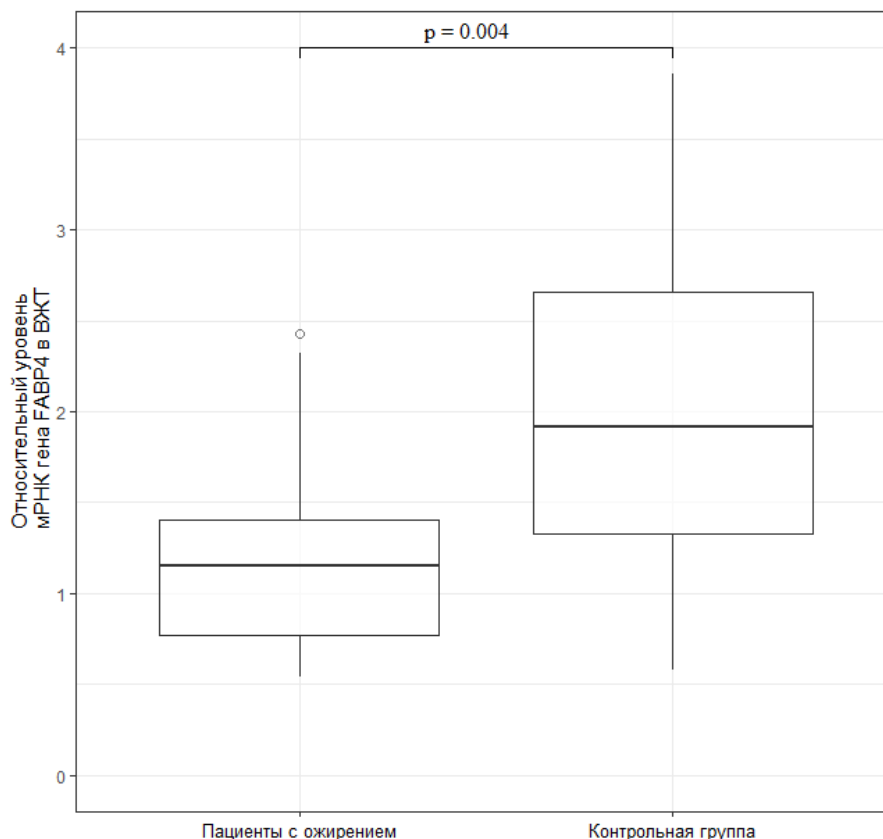


Рис. 2. Уровень мРНК гена *FABP4* в ВЖТ у пациентов с ожирением и в контрольной группе

Fig. 2. The mRNA level of *FABP4* gene in VAT in obese patients and in the control group

о повышении концентрации *FABP4* в сыворотке крови при данных патологиях.

В настоящее время нет единой точки зрения о том, каким образом регулируется и по какому механизму повышается секреция *FABP4* при ожирении и метаболических нарушениях. В частности, уровень *FABP4* в сыворотке крови может повышаться на фоне увеличения секреции экстраклеточных везикул (экзосом), в составе которых он находится, жировой тканью при ожирении [27]. Наряду с нарушением баланса адипокинов, экзосомы ЖТ рассматриваются как один из механизмов развития сопутствующих ожирению патологий. ЖТ является основным источником экзосом плазмы крови [25], которые, в свою очередь, могут быть вовлечены в процессы метаболизма липидов и регуляции чувствительности тканей к инсулину [26]. *FABP4* также был описан как основной маркер экзосом ЖТ [27].

Также есть предположение, что увеличенная концентрация в сыворотке крови может быть следствием экспрессии гена *FABP4* в печени [9]. Так, в работе [21] было показано, что *FABP4* может синтезироваться и секретироваться гепатоцитами и клетками гепатоцеллюлярной карциномы. Увеличение экспрессии гена *FABP4* в печени на фоне снижения экспрессии в ЖТ при ожирении было продемонстрировано на мышинных моделях [18, 21]. У пациентов с морбидным ожирением и инсулинорезистентностью показано увеличение

экспрессии в печени генов белков-переносчиков жирных кислот *FABP1*, *FABP4* и *FABP5* [18]. Увеличение концентрации в сыворотке и экспрессии гена *FABP4* в печени наблюдали и у лиц с различными патологиями печени [4, 21, 22].

ВЫВОДЫ

1. Накопленные данные свидетельствуют о том, что экспрессия гена *FABP4* в ЖТ не полностью предсказывает уровень *FABP4* в сыворотке крови при ожирении и метаболических нарушениях.

2. На уровень *FABP4* в сыворотке крови влияют и другие факторы, такие как пол, возраст, артериальная гипертензия [4].

3. Хотя в настоящей работе уровень *FABP4* в сыворотке не определялся, нам удалось продемонстрировать на выборке пациентов с ожирением II, III и IV степени (ИМТ > 35) снижение экспрессии гена *FABP4* в ЖТ, которое может выступать как маркер дисфункции ЖТ при ожирении.

Благодарности

Исследование поддержано грантом РФФИ № а 20-015-00502.

Acknowledgements

This work was supported by the grant from the Russian foundation for basic research RFBR № а 20-015-00502.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bays H. E., Toth P. P., Kris-Etherton P. M. et al.* Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association // *Journal of clinical lipidology*. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 304–383. Doi: 10.1016/j.jacl.2013.04.001.
2. *Васюкова О. В., Окороков П. П.* Роль специфических шаперонов в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 48–53. Doi: 10.14341/probl201258448-53.
3. *Hotamisligil G. S., Bernlohr D. A.* Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2015. – Vol. 11, № 10. – P. 592–605. Doi: 10.1038/nrendo.2015.122.
4. *Kucharski M., Kaczor U.* Fatty Acid binding protein 4 (FABP4) and the body lipid balance // *Folia Biologica (Kraków)*. – 2017. – Vol. 65, № 4. – P. 181–186. Doi: 10.5551/jat.48710
5. *Agardh H. E., Folkersen L., Ekstrand J. et al.* Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis // *J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 269. – P. 200–210. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02304.x
6. *Furuhashi M., Hiramitsu S., Mita T. et al.* Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Lipid Res.* – 2015. – Vol. 56. – P. 2372–2380. Doi: 10.1194/jlr.M059469.
7. *Xu A., Tso A. W., Cheung B. M. et al.* Circulating adipocyte fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study // *Circulation*. – 2007. – № 115. – P. 1537–1543. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647503.
8. *Ohyama Y., Iso T., Masuda K., Tamura S. et al.* Serum fatty acid binding protein 4 is an early marker for acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. E191. Doi: 10.1016/S0735-1097(13)60192-8.
9. *Rodríguez-Calvo R., Girona J., Alegret J. M. et al.* Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 233. – P. R173–R184. Doi: 10.1530/JOE-17-0031.
10. *Höbaus C., Herz C. T., Pesau G. et al.* FABP4 and cardiovascular events in peripheral arterial disease // *Angiology*. – 2018. Doi: 69:424-430. 10.1177/0003319717728226.
11. *Prentice K. J., Saksi J., Robertson L. T. et al.* A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function // *Nature*. – 2021. – Vol. 600, № 7890. – P. 720–726. Doi: 10.1038/s41586-021-04137-3.
12. *Miroshnikova V. V., Polyakova E. A., Pobozheva I. A. et al.* FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients // *Genetics and molecular biology*. – 2021. – Vol. 44. Doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441.
13. *Fatty acid binding protein expression in different human adipose tissue depots in relation to rates of lipolysis and insulin concentration in obese individuals / R. M. Fisher, A. Thörne, A. Hamsten, P. Arner // Mol. Cell. Biochem.* – 2002. – Vol. 239. – P. 95–100. Doi:
14. *Terra X., Quintero Y., Auguet T. et al.* FABP4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 539–547. Doi: 10.1530/EJE-10-1195.
15. *FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues / T. Garin-Shkolnik, A. Rudich, G. S. Hotamisligil, M. Rubinstein // Diabetes.* – 2014. – Vol. 63. – P. 900–911. Doi: 10.2337/db13-0436.
16. *Grzegorzczak E. A., Harasim-Symbor E., Lukaszuk B.* Lack of pronounced changes in the expression of fatty acid handling proteins in adipose tissue and plasma of morbidly obese humans // *Nutr. Diabetes*. – 2018. – Vol. 8. – P. 3. Doi: 10.1038/s41387-017-0013-x.
17. *Clemente-Postigo M., Queipo-Ortuno M. I., Fernandez-Garcia D. et al.* Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 9. – E24783. Doi: 10.1371/journal.pone.0024783.
18. *Queipo-Ortuño M. I., Escoté X., Ceperuelo-Mallafre V. et al.* FABP4 Dynamics in Obesity: Discrepancies in Adipose Tissue and Liver Expression Regarding Circulating Plasma Levels // *Plos One*. – 2012. – Vol. 7. – P. E4860. Doi: 10.1371/journal.pone.0048605.
19. *Zhao Y. X., Zhu H. J., Pan H. et al.* Comparative proteome analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissues from patients with or without coronary artery disease // *Int. J. Endocrinol.* – 2019. – P. 6976712. Doi: 10.1155/2019/6976712.
20. *Oliva-Olivera W., Coin-Aragüez L., Lhamyani S. et al.* Adipogenic impairment of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in subjects with metabolic syndrome: possible protective role of FGF2 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. jc. – 2016. – P. 2256. Doi: 10.1210/jc.2016-2256. Doi: 10.1210/jc.2016-2256.
21. *Thompson K. J., Austin R. G., Nazari S. S. et al.* Altered fatty acid-binding protein 4 (FABP 4) expression and function in human and animal models of hepatocellular carcinoma // *Liver International*. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 1074–1083. Doi: 10.1111/liv.13639.
22. *Graupera I., Coll M., Pose E. et al.* Adipocyte fatty acid binding protein is overexpressed in cirrhosis and correlates with clinical outcomes // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1829. Doi: 10.1038/s41598-017-01709-0.
23. *Dahlström E. H., Saksi J., Forsblom C. et al.* The low-expression variant of FABP4 is associated with cardiovascular disease in type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2021. – Vol. 70, № 10. – P. 2391–2401. Doi: 10.2337/db21-0056.
24. *Elmasri H., Karaaslan C., Teper Y. et al.* Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells // *The FASEB Journal*. – 2009. – Vol. 23, № 11. – P. 3865–3873. Doi: 10.1096/fj.09-134882.
25. *Thomou T., Mori M. A., Dreyfuss J. M. et al.* Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues // *Nature*. – 2017. – Vol. 542, № 7642. – P. 450–455. Doi: 10.1038/nature22319.
26. *Characteristics and roles of exosomes in cardiovascular disease / Y. Zhang, Y. Hu W., L. Zheng, Q. Wang // DNA and cell biology.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 202–211. Doi: 10.1089/dna.2016.3496.

27. Ferrante S. C., Nadler E. P., Pillai D. K. et al. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease // *Pediatric research*. – 2015. – Vol. 77, № 3. – P. 447–454. Doi: 10.1038/pr.2014.202

REFERENCES

- Bays H. E., Toth P. P., Kris-Etherton P. M., Abate N., Aronne L. J., Brown W. V., Samuel V. T. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association // *Journal of clinical lipidology*. 2013; 7(4):304–383. Doi: 10.1016/j.jacl.2013.04.001.
- Vasyukova O. V., Okorokov P. L. The role of specific chaperons in pathogenesis of obesity and related diseases // *Problems of Endocrinology*. 2012;58(4):48–53. Doi: 10.14341/probl201258448-53. (In Russ.).
- Hotamisligil G. S., Bernlöhner D. A. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications // *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(10):592–605. Doi: 10.1038/nrendo.2015.122.
- Kucharski M., Kaczor U. Fatty Acid binding protein 4 (FABP4) and the body lipid balance // *Folia Biologica (Kraków)*. 2017;65(4):181–186. Doi: 10.5551/jat.48710.
- Agardh H. E., Folkersen L., Ekstrand J., Marcus D., Swedenborg J., Hedin U., Gabrielsen A., Paulsson-Berne G. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis // *J Intern Med*. 2011;(269):200–210. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02304.x.
- Furuhashi M., Hiramitsu S., Mita T., Fuseya T., Ishimura S., Omori A., Matsumoto M., Watanabe Y., Hoshina K., Tanaka M. et al. Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Lipid Res*. 2015;(56):2372–2380. Doi: 10.1194/jlr.M059469
- Xu A., Tso A. W., Cheung B. M., Wang Y., Wat N. M., Fong C. H., Yeung D. C. Y., Janus E. D., Sham P. C., Lam K. S. L. Circulating adipocyte fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study // *Circulation*. 2007;(115):1537–1543. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647503
- Ohyama Y., Iso T., Masuda K., Tamura S., Murata M., Iijima T., Goto K., Funada R., Koitabashi N., Takama N. et al. Serum fatty acid binding protein 4 is an early marker for acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2013;(61):E191. Doi: 10.1016/S0735-1097(13)60192-8.
- Rodríguez-Calvo R., Girona J., Alegret J. M., Bosquet A., Ibarretxe D., Masana L. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease // *J Endocrinol*. 2017;(233):R173–R184. Doi: 10.1530/JOE-17-0031.
- Höbaus C., Herz C. T., Pesau G., Wrba T., Koppensteiner R., Scherthaner G. H. FABP4 and cardiovascular events in peripheral arterial disease // *Angiology*. 2018;(69):424–430. Doi: 10.1177/0003319717728226.
- Prentice K. J., Saksi J., Robertson L. T., Lee G. Y., Inouye K. E., Eguchi K., Hotamisligil G. S. A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function // *Nature*. 2021;600(7890):720–726. Doi: 10.1038/s41586-021-04137-3.
- Miroshnikova V. V., Polyakova E. A., Pobozeva I. A., Panteleeva A. A., Razzgildina, N. D., Kolodina, D. A., Baranova E. I. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients // *Genetics and molecular biology*. 2021;44. Doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441.
- Fisher R. M., Thörne A., Hamsten A., Arner P. Fatty acid binding protein expression in different human adipose tissue depots in relation to rates of lipolysis and insulin concentration in obese individuals // *Mol Cell Biochem*. 2002;(239):95–100. Doi: 10.1007/s12013-002-0003-0.
- Terra X., Quintero Y., Auguet T., Porrás J. A., Hernández M., Sabench F. FABP4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women // *Eur J Endocrinol*. 2011;(164):539–547. Doi: 10.1530/EJE-10-1195.
- Garin-Shkolnik T., Rudich A., Hotamisligil G. S., Rubinstein M. FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues // *Diabetes*. 2014;(63):900–911. Doi: 10.2337/db13-0436.
- Grzegorzczak E. A., Harasim-Symbor E., Lukaszuk B., Harasiuk D., Choromanska B., Mysliwiec P., Zendzian-Piotrowska M., Chabowski A. Lack of pronounced changes in the expression of fatty acid handling proteins in adipose tissue and plasma of morbidly obese humans // *Nutr Diabetes*. 2018;(8):3. Doi: 10.1038/s41387-017-0013-x.
- Clemente-Postigo M., Queipo-Ortuno M. I., Fernandez-Garcia D., Gomez-Huelgas R., Tinahones F. J., Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity // *PLoS One*. 2011;6(9):E24783. Doi: 10.1371/journal.pone.0024783.
- Queipo-Ortuno M. I., Escoté X., Ceperuelo-Mallafre V., Garrido-Sanchez L., Miranda M., Clemente-Postigo M., Pérez-Pérez R., Peral B., Cardona F., Fernández-Real J. M. et al. FABP4 Dynamics in Obesity: Discrepancies in Adipose Tissue and Liver Expression Regarding Circulating Plasma Levels // *Plos One*. 2012;(7):E4860. Doi: 10.1371/journal.pone.0048605.
- Zhao Y. X., Zhu H. J., Pan H., Liu X. M., Wang L. J., Yang H., Li N., Gong F. Y., Sun W., Zeng Y. Comparative proteome analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissues from patients with or without coronary artery disease // *Int J Endocrinol*. 2019;6976712. Doi: 10.1155/2019/6976712.
- Oliva-Olivera W., Coin-Aragüez L., Lhamyani S., Clemente-Postigo M., Alcaide Torres J., Bernal-Lopez M. R., Tinahones F. J. Adipogenic impairment of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in subjects with metabolic syndrome: possible protective role of FGF2. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;2256. Doi: 10.1210/jc.2016-2256.
- Thompson K. J., Austin R. G., Nazari S. S., Gersin K. S., Iannitti D. A., McKillop I. H. Altered fatty acid-binding protein 4 (FABP 4) expression and function in human and animal models of hepatocellular carcinoma // *Liver International*. 2018;38(6):1074–1083. Doi: 10.1111/liv.13639.
- Graupera I., Coll M., Pose E., Elia C., Piano S., Sola E., Blaya D., Huelin P., Sole C., Moreira R. et al. Adipocyte fatty-acid binding protein is overexpressed in cirrhosis and correlates with clinical outcomes // *Sci Rep*. 2017;(7):1829. Doi: 10.1038/s41598-017-01709-0.
- Dahlström E. H., Saksi J., Forsblom C., Uglebjerg N., Mars N., Thorn L. M., Groop P. H. (). The low-expression variant of FABP4 is associated with cardiovascular disease in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2021;70(10):2391–2401. Doi: 10.2337/db21-0056
- Elmasri H., Karaaslan C., Teper Y., Ghelfi E., Weng M., Ince T. A., Cataltepe S. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells // *The FASEB Journal*. 2009;23(11):3865–3873. Doi: 10.1096/fj.09-134882.
- Thomou T., Mori M. A., Dreyfuss J. M., Konishi M., Sakaguchi M., Wolfrum C., Kahn C. R. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues // *Nature*. 2017;542(7642):450–455. Doi: 10.1038/nature22319.
- Zhang Y., Hu Y. W., Zheng L., Wang Q. Characteristics and roles of exosomes in cardiovascular disease // *DNA and cell biology*. 2017;36(3):202–211. Doi: 10.1089/dna.2016.3496.
- Ferrante S. C., Nadler E. P., Pillai D. K., Hubal M. J., Wang Z., Wang J. M., Freishtat R. J. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease // *Pediatric research*. 2015;77(3):447–454. Doi: 10.1038/pr.2014.202.

Информация об авторах

Драчева Ксения Владимировна, аспирант, лаборант лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики человека, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Побожева Ирина Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-5115-3259; **Анисимова Кристина Александровна**, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Хамид Зарина Михайловна**, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0050-3746; **Сапожникова Антонина Павловна**, лаборант, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-1561-2662; **Баландов Станислав Георгиевич**, кандидат медицинских наук, зав. хирургическим отделением № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5306-5332; **Василевский Дмитрий Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультетской с курсом лапароскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, руководитель Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), зав. лабораторией молекулярной генетики человека, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Мирошникова Валентина Вадимовна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0003-3160-2314.

Information about authors

Dracheva Kseniia V., Postgraduate Student, Laboratory Assistant at the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Laboratory Assistant at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Pobozheva Irina A.**, Junior Research Fellow at the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Junior Research Fellow at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-5115-3259; **Anisimova Kristina A.**, Surgeon, Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Hamid Zarina M.**, Surgeon, Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0050-3746; **Sapojnikova Antonina P.**, Laboratory Assistant, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-1561-2662; **Balandov Stanislav G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5306-5332; **Vasilevsky Dmitry I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Laparoscopic Surgery and Cardiovascular Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Pchelina Sofya N.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Head of the Laboratories of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Miroshnikova Valentina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0003-3160-2314.