

Аспросин в роли нового биологического маркера атеросклероза и нарушений углеводного обмена

А.М. Алиева¹, И.Е. Байкова¹, Н.Х. Хаджиева², А.Б. Султангалиева¹, А.М. Рахаев³,
Д.А. Эльмурзаева³, А.О. Асанов³, И.В. Ковтюх¹, Э.З. Этезова⁴, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² ООО «ЛАВ-МЕД», Москва, Россия;

³ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия;

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время ведётся активный поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на идентификацию множества сердечно-сосудистых биомаркеров, их внедрение в медицинскую практику до сих пор остаётся в значимой степени безуспешным. В последнее время исследователи активно изучают аспросин. Основной целью данной статьи является анализ существующих исследований, посвящённых роли аспросина в качестве биомаркера при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена. Всё большее количество экспериментальных работ свидетельствует о том, что данный биомаркер участвует в развитии и усилении выраженности атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и синдрома поликистозных яичников. Аспросин регулирует различные процессы, такие как стимуляция аппетита, высвобождение глюкозы, секреция инсулина, апоптоз и воспаление. На основании полученных данных клинических исследований можно заключить, что аспросин представляет собой перспективную молекулу, обладающую как диагностической, так и прогностической ценностью в контексте атеросклероза и нарушений углеводного обмена. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение аспросина как дополнительного лабораторного инструмента. Регулирование концентрации и экспрессии аспросина может стать многообещающей стратегией для лечения пациентов с атеросклерозом и расстройствами углеводного обмена.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; нарушения углеводного обмена; сахарный диабет; биологический маркер; аспросин.

Как цитировать:

Алиева А.М., Байкова И.Е., Хаджиева Н.Х., Султангалиева А.Б., Рахаев А.М., Эльмурзаева Д.А., Асанов А.О., Ковтюх И.В., Этезова Э.З., Никитин И.Г. Аспросин в роли нового биологического маркера атеросклероза и нарушений углеводного обмена // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. XX–XX. DOI: 10.17816/CS660866 EDN: EKAJFDM

Amina M. Alieva¹, Irina E. Baykova¹, Nyurzhanna Kh. Khadzhieva², Albina B. Sultangalieva¹, Alik M. Rakhaev³, Dzhanet A. Elmurzaeva³, Alim O. Asanov³, Irina V. Kovtyukh¹, Elina Z. Etezova⁴, Igor G. Nikitin¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

² Lav-Med, Moscow, Russia;

³ Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Keywords:

To cite this article:

Alieva AM, Baykova IE, Khadzhieva NK, Sultangalieva AB, Rakhaev AM, Elmurzaeva DA, Asanov AO, Kovtyukh IV, Etezova EZ, Nikitin IG. *CardioSomatics*. 2025;16(X):XX–XX. DOI: 10.17816/CS660866 EDN: EKAJDM

ВВЕДЕНИЕ

Главной причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклероз, который представляет собой вариабельную комбинацию изменений внутреннего слоя артерий, включающую накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию, с развитием сопутствующих изменений средней оболочки артериальных сосудов [1]. В 2019 г. количество случаев смерти вследствие ИБС увеличилось более чем на 2 миллиона и достигло 8,9 миллиона человек [1]. В России патологии кардиоваскулярной системы также остаются на первых позициях в структуре заболеваемости и летальности и составляют порядка 50% общего количества смертей [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России атеросклеротическое поражение сосудов выявлено у 30% взрослого населения в возрастной группе до 45 лет, а после 60 лет атеросклероз встречается у 80% населения [1]. К основным факторам риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний относят нарушения липидного обмена, повышенное артериальное давление, избыточную массу тела (МТ), недостаток и ограничение двигательной активности, потребление табака и наследственную предрасположенность [1]. Весомый вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза вносят нарушения углеводного обмена [2].

Важная задача кардиологии — поиск и изучение биологических маркёров, способных помогать ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностических показателей возможных неблагоприятных клинических исходов и значимых критериев стратификации риска [3–5]. Несмотря на идентификацию большого количества новых сердечно-сосудистых биомаркёров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остаётся в значительной степени безуспешным [4–6].

Жировая ткань — сложный, гетерогенный эндокринный орган [7]. Являясь источником адипокинов, она играет важную роль в регуляции многочисленных физиологических и патологических процессов [7]. Многие адипокины проявляют мультифункциональное, плеiotропное действие, например, иризин, лептин, адипонектин, резистин и висфатин [7]. В настоящее время интерес учёных привлекает изучение аспросина (asprosin) [8–10]. Аспросин был открыт группой американских учёных во главе с С. Romere и соавт. в 2016 году [11]. Всё большее количество исследований свидетельствует о том, что аспросин участвует в развитии и прогрессировании атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и синдрома поликистозных яичников [8–10]. Аспросин регулирует различные процессы, такие как стимуляция аппетита, высвобождение глюкозы, секреция инсулина, апоптотическая гибель клеток и воспалительная реакция [8–10].

Цель данного литературного обзора — анализ работ, посвящённых исследованию аспросина в роли биомаркёра при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели исследование литературных источников, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 23.02.2025.

Проведён анализ литературных источников в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Глубина поиска составила 9 лет. Для всех найденных публикаций были изучены библиография и списки цитирования с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее, статей. В процессе поиска были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркёры, атеросклероз, сахарный диабет, аспросин, cardiovascular diseases, biological markers, atherosclerosis, diabetes mellitus, asprosin. Всего было проанализировано 115 работ, из которых было отобрано 50 источников (наиболее актуальные экспериментальные, клинические исследования и обзоры литературы). Из анализа исключались материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонанучные интернет-ресурсы, а также публикации, не соответствующие тематике исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биология аспросина

Аспросин — это белковый гормон, секретируемый жировой тканью в период голодания [12]. Главный орган, на который направлено действие аспросина, — печень [12]. Циркулирующая концентрация аспросина увеличивается натошак в ответ на низкую концентрацию глюкозы в крови [10, 12]. У человека и грызунов аспросин секретируется в кровоток в наномолярных концентрациях [9]. Самая высокая экспрессия аспросина обнаружена в белой жировой ткани (white adipose tissue) [9]. Кроме того, экспрессия аспросина выявлена в сердце, желудке, печени, поджелудочной железе (ПЖ), лёгких, головном мозге, скелетных мышцах, слюне, грудном молоке, моче, сыворотке и плазме крови [9, 13, 14].

Аспросин является продуктом С-концевого расщепления фибриллина-1 (FBN1) [11, 15]. FBN1 кодируется геном *FBN1*, расположенным в хромосомной области 15q21.1, и синтезируется в виде препропротеина; необработанный препропротеин FBN1 состоит из 2871 аминокислоты [11, 15]. Протеолитическое расщепление этого препропротеина при участии фурина приводит к образованию зрелого белка FBN1, состоящего из 2704 аминокислот, и аспросина, состоящего из 140 аминокислот [11, 15].

В головном мозге аспросин усиливает активность нейронов AgRP за счёт активации нескольких путей (рис. 1) [8]. В печени аспросин связывается с рецептором OLFR734 для усиления продукции и высвобождения глюкозы, а в β -клетках ПЖ аспросин связывается с рецептором TLR4, что приводит к воспалительным реакциям и апоптозу (см. рис. 1) [8, 16]. Кроме того, аспросин подавляет продукцию инсулина за счёт стимуляции сигнального пути, опосредованного рецептором TLR4 и N-концевыми киназами c-Jun (JNK), а также за счёт снижения концентрации cAMP [8, 16] (см. рис. 1). Аспросин защищает мезенхимальные стволовые клетки от апоптоза, вызванного окислительным стрессом, через путь ERK1/2–SOD2 (митоген-активируемые протеинкиназы 1/2 и супероксид-дисмутаза 2) [17]. В скелетных мышцах аспросин активирует сигнальный путь, опосредованный протеинкиназой C-дельта (PKC δ) и кальциевой аденозинтрифосфатазой сарко-/эндоплазматического ретикулула (SERCA2), что приводит к усилению воспалительной реакции в эндоплазматическом ретикулуме и развитию инсулинорезистентности [8, 18] (см. рис. 1).

Аспросин и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

Аспросин активирует сигнальный путь GPR54/Gaq/11–ERK1/2–STAT3, тем самым способствуя фенотипической трансформации гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) и прогрессированию атеросклероза [19]. Аспросин стимулирует пролиферацию и миграцию ГМКС при участии NOX-опосредованной продукции супероксида, поэтому ингибирование эндогенной экспрессии аспросина ослабляет пролиферацию и миграцию ГМКС [20]. Воспаление, вызванное аспросином, в значительной степени подавляется ингибированием TLR4 в макрофагах [21].

Согласно данным R. Ge и соавт., сверхэкспрессия аспросина способствовала гиперэкспрессии криопирина (NLRP3) через TLR4, что сопровождалось активацией сигнального пути NF- κ B в ГМКС. Экзогенный белок аспросин показал аналогичную роль в активации NLRP3. Снижение концентрации аспросина подавляло активацию NLRP3 и p65 (белок, который участвует в образовании гетеродимера NF- κ B, ядерной транслокации и активации NF- κ B)

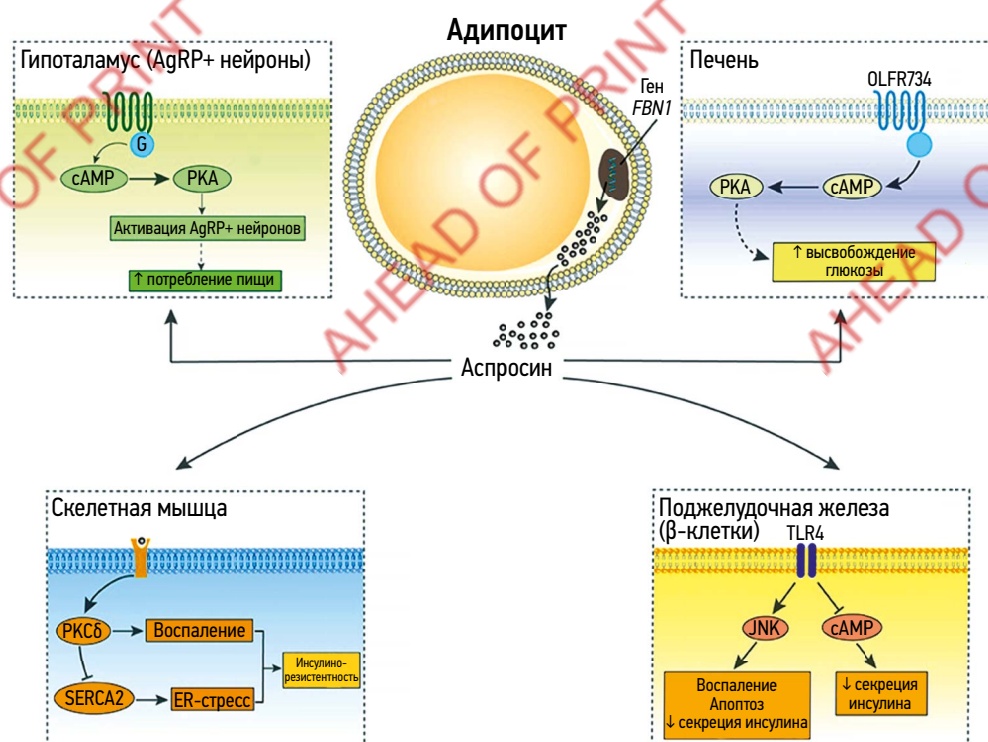


Рис. 1. Возможные центральные и периферические эффекты аспросина. AgRP — агут-родственный пептид; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа A; OLFR734 — обонятельный рецептор 734; TLR4 — толл-подобный рецептор 4; ER — эндоплазматический ретикулум; JNK — N-концевые киназы c-Jun; PKC δ — протеинкиназа C-дельта; SERCA2 — кальциевая аденозинтрифосфатаза сарко-/эндоплазматического ретикулума; FBN1 — фибриллин-1. Изображение адаптировано с изменениями из Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064. © Yuan M, et al, 2020. Распространяется на условиях лицензии CC-BY.

Fig. 1. Possible central and peripheral effects of asprosin. AgRP — agouti-related peptide; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; PKA — protein kinase A; OLFR734 — olfactory receptor 734; TLR4 — toll-like receptor 4; ER — endoplasmic reticulum; JNK — N-terminal kinases c-Jun; PKC δ — protein kinase C-delta; SERCA2 — calcium-adenosine triphosphatase of sarco-/endoplasmic reticulum; FBN1 — fibrillin 1. Image adapted, with modifications, from: Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064. © Yuan M, et al, 2020. Distributed under the CC BY license.

в ГМКС. Ингибитор NLRP3 и ингибитор NF-κB ослабляли пролиферацию и миграцию ГМКС, вызванную аспросином. Продукция, пролиферация и миграция интерлейкина IL-1β, вызванные аспросином, были ослаблены в NLRP3-/- ГМКС. Локальное снижение концентрации аспросина уменьшало воспаление и сосудистое ремоделирование. Таким образом, результаты данного исследования установили, что аспросин способствовал активации NLRP3 в ГМКС при участии сигнального пути TLR4/NF-κB и тем самым стимулировал пролиферацию, миграцию клеток и усугублял ремоделирование сосудов [22].

Работа F. Zheng и соавт. была посвящена изучению роли аспросина при окислительном стрессе у мышей. Повышенная экспрессия аспросина способствовала окислительному стрессу, пролиферации и миграции ГМКС, которые были ослаблены подавлением TLR4. Сверхэкспрессия аспросина увеличила образование NOX1/2, тогда как нокдаун аспросина усилил экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-хинон-оксидоредуктазы-1 (NQO1). Аспросин ингибировал ядерную транслокацию фактора 2, связанного с ядерным фактором E2 (Nrf2). Активатор Nrf2 увеличил экспрессию HO-1, NQO1 и нивелировал вызванную аспросином выработку NOX1/2, окислительный стресс, пролиферацию и миграцию ГМКС. Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) способствовал экспрессии аспросина. Вызванный PDGF-BB окислительный стресс, пролиферация и миграция ГМКС были усилены ингибитором Nrf2, но ослаблены нокдауном аспросина. Сосудистое повреждение увеличило экспрессию аспросина. Локальное снижение концентрации аспросина в повреждённой сонной артерии способствовало экспрессии HO-1 и NQO1, но замедляло повышение концентраций NOX1 и NOX2, уменьшало окислительный стресс и ремоделирование сосудов. Таким образом, авторы сделали следующие выводы:

- 1) аспросин способствует окислительному стрессу, пролиферации и миграции ГМКС через опосредованный TLR4-Nrf2 окислительно-восстановительный дисбаланс;
- 2) ингибирование экспрессии аспросина ослабляет пролиферацию, миграцию ГМКС и окислительный стресс в повреждённой артерии;
- 3) аспросин может быть перспективной терапевтической мишенью при сосудистых повреждениях [23].

Согласно данным Q. Huang и соавт., *in vivo* рекомбинантный аспросин значительно повышал концентрации циркулирующих IL-6 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и усиливал адгезию макрофагов к эндотелию, характеризующуюся повышением экспрессии макросялина, молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) у крыс. Однако нейтрализация аспросина специфическим антителом значительно противодействовала этим изменениям. Аналогично, данные *in vitro* также показали, что аспросин повышал экспрессию IL-6, TNF-α и ICAM-1, а также VCAM-1. Провоспалительный эффект аспросина был достигнут

через активацию пути IKKβ (ингибирующая бета-киназа каппа-B)/NF-κB/p65 как *in vivo*, так и *in vitro*. Эти результаты показывают, что аспросин играет провоспалительную роль в дисфункции эндотелия [24].

Целью исследования N. Moradi и соавт. было изучение концентрации аспросина в крови у 88 пациентов с ИБС (контрольная группа — 88 здоровых людей без атеросклеротического поражения коронарных артерий). Концентрация аспросина у пациентов с ИБС оказалась статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля, тогда как концентрация адипонектина была снижена в группе пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Концентрация аспросина напрямую коррелировала с индексом массы тела (ИМТ), концентрациями в крови фибриногена, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), а также с индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR). Концентрация аспросина была связана с повышенным риском развития ИБС (отношение шансов — ОШ — 3,01; 95% доверительный интервал — ДИ — 2,16–4,20; $p < 0,001$) после корректировки на потенциальные факторы риска (возраст, пол и ИМТ). Таким образом, результаты настоящего исследования показали связь аспросина с ИБС [25].

C. Guven и соавт. оценивали концентрацию аспросина в крови при ИБС. В данное исследование были включены пациенты с ИБС, которым впервые была проведена коронарная ангиография. Пациенты были разделены на четыре группы, каждая из которых состояла из 20 человек: контрольная группа с нормальными коронарными артериями, группа с однососудистым поражением, группа с двухсосудистым поражением и группа с многососудистым поражением коронарного русла. Концентрация аспросина была значительно выше в группе с многососудистым поражением, чем в контрольной группе или в группах с однососудистым и двухсосудистым поражением ($p < 0,05$). В группе с двухсосудистым поражением значения аспросина были значительно выше, чем в контрольной группе и группе с однососудистым поражением ($p < 0,05$). Значимых отличий в концентрации аспросина между контрольной группой и группой однососудистого поражения обнаружено не было ($p > 0,05$). Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между показателями аспросина и баллами по шкале Генсини (Gensini). Таким образом, это исследование продемонстрировало увеличение концентрации аспросина у лиц с ИБС [26].

Работа H. Ciftci и соавт. была посвящена оценке в крови уровней активности миелопероксидазы (МРО) и параоксоназы (PON), а также концентрации аспросина при остром инфаркте миокарда. Данное исследование включило 60 человек с острым инфарктом миокарда [30 — с подъёмом сегмента ST, и 30 — без подъёма сегмента ST (ИМбпST)], а также 30 контрольных лиц (без острого инфаркта миокарда). В группе пациентов медианный уровень активности МРО (3,22 нг/мл; межквартильный размах — IQR — 2,4–4,4) и концентрация аспросина

(10,84 нг/мл, IQR 8,8–17,8) оказались выше, чем в контрольной группе (2,49 нг/мл, IQR 1,9–2,9 и 4,82 нг/мл, IQR 4,6–8,0 соответственно), $p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно. Медианный уровень активности PON составил 8,94 нг/мл (IQR 7,6–10,4) в группе пациентов и 10,44 нг/мл (IQR 9,1–20,0) в контрольной группе, $p<0,001$. По сравнению с контрольной группой, увеличение показателей МРО на 1 нг/мл повышало вероятность развития острого инфаркта миокарда на 3,61 ($p=0,041$; 95% ДИ 1,055–12,397), тогда как увеличение концентрации аспросина на 1 нг/мл повышало вероятность развития острого инфаркта миокарда на 2,33 ($p<0,001$; 95% ДИ 1,479–3,683). По сравнению с контрольной группой, повышение активности МРО на 1 нг/мл увеличивало шансы на наличие ИМбпST на 4,14 ($p=0,025$; 95% ДИ 1,195–14,350), тогда как рост концентрации аспросина на 1 нг/мл повышал шансы на наличие ИМбпST на 2,35 ($p<0,001$; 95% ДИ 1,494–3,721) [27].

Целью исследования Н. Hussein и соавт. было определение связи концентрации аспросина с показателями липидного профиля в пуповинной крови а также с антропометрическими показателями у новорождённых. Это исследование включило 450 пар мать–младенец. При рождении оценивали МТ, длину тела, окружность головы и окружность грудной клетки. Рост концентрации аспросина на каждый 1 нг/мл ассоциировался с увеличением:

- ТГ — 0,19 (95% ДИ 0,06–0,31; $p<0,01$);
- общего ХС — 0,19 (95% ДИ 0,10–0,29; $p<0,01$);
- липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — 0,17 (95% ДИ 0,09–0,25; $p<0,01$);
- ТГ/липидов высокой плотности (ЛПВП) — 0,17 (95% ДИ 0,09–0,25; $p<0,01$);
- общего ХС/ЛПВП — 0,01 (95% ДИ 0,00–0,013; $p<0,01$);
- ЛПНП/ЛПВП — 0,01 (95% ДИ 0,01–0,01; $p<0,01$).

Более высокая концентрация аспросина положительно ассоциировалась с МТ, длиной тела, окружностью головы и окружностью грудной клетки новорождённых. Однако эти связи не были статистически достоверными. В целом, эти результаты продемонстрировали положительную связь между концентрацией аспросина в пуповинной крови и наличием атерогенного липидного профиля у новорождённых [28].

Аспросин при нарушениях углеводного обмена

Данные исследований, опубликованных к настоящему времени, также были сосредоточены на изучении связи между концентрациями аспросина в крови и нарушениями углеводного обмена у грызунов и у людей. В ходе этих исследований установлено повышение концентрации аспросина при нарушениях углеводного обмена [8–10].

Т. Lee и соавт. продемонстрировали, что обработка β -клеток ПЖ пальмитатом увеличила секрецию аспросина. Кроме того, было отмечено фосфорилирование NF- κ B, высвобождение TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина и жизнеспособности

клеток. Однако подавление аспросина, опосредованное малыми интерферирующими рибонуклеиновыми кислотами (siRNA), нивелировало эти изменения. Обработка рекомбинантным аспросином β -клеток ПЖ усиливала воспалительный ответ, клеточную дисфункцию и апоптоз дозозависимым образом. Аспросин индуцировал экспрессию TLR4 и фосфорилирование JNK. SiRNA для TLR4 и JNK уменьшали влияние аспросина на воспаление и клеточную дисфункцию. Эти результаты показывают, что секреция аспросина приводит к воспалению и дисфункции β -клеток ПЖ через опосредованный TLR4/JNK путь. Авторы исследования предложили аспросин в качестве новой терапевтической мишени для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) [16].

Целью исследования R. Wang и соавт. явилось определение того, вызывает ли аспросин апоптоз β -клеток ПЖ посредством регуляции аутофагии. Клетки мышинной инсулиномы MIN6 были разделены на следующие четыре группы: контроль носитель, группа с высоким содержанием глюкозы и группа с повышенным содержанием аспросина. Клетки MIN6 в группе аспросина были трансфицированы рекомбинантным вектором asprosin-T2A-GFP. Высокие концентрации глюкозы и аспросина индуцировали апоптоз клеток MIN6 и повышенную экспрессию каспазы-3 (CASP). Кроме того, они привели к снижению экспрессии рекомбинантного белка аутофагии LC3-II/LC3-I, беклина-1 и повышению экспрессии убиквитин-связывающего белка p62. Экспрессия АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) была снижена, а активность пути p-mTOR (механистическая мишень рапамицина) была повышена после введения высоких доз глюкозы и аспросина. Лечение с помощью агониста АМПК AICAR улучшало состояние β -клеток ПЖ. Таким образом, аспросин способствует апоптозу β -клеток ПЖ, ингибируя аутофагию через путь АМПК–mTOR [29].

М. Katar и соавт. изучали влияние физических упражнений на концентрацию аспросина при сахарном диабете (СД). Исследование проведено на 21 крысе: 7 контрольных и 14 с СД. Затем диабетическая группа была дополнительно разделена на две подгруппы: малоподвижную ($n=7$) и физически активную ($n=7$). Показатели аспросина и общий оксидантный статус значительно снизились в подгруппе, выполнявшей физические упражнения ($p<0,05$). Концентрации в крови глюкозы, инсулина, креатинина, IL-6 и HOMA-IR немного снизились при физических нагрузках ($p>0,05$). Показатели повреждения тканей печени и иммунная экспрессия CASP в островковых клетках ПЖ снизились у диабетических крыс с физическими нагрузками [30].

I. Mishra и соавт. создали три независимых моноклональных антитела (mAb), которые распознают уникальные эпитопы аспросина, и исследовали их эффективность и переносимость при лечении метаболического синдрома у мышей. Антиаспросиновые mAb снижали аппетит и МТ, а также уменьшали концентрацию глюкозы в крови

дозозависимым способом. Эти данные предопределяют необходимость дальнейшего исследования данных препаратов, в том числе и в рамках клинического исследования [31].

M. You и соавт. определяли концентрацию аспросина в крови у пациентов с СД2 и заболеваниями периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК). В исследование вошли 33 пациента с СД2 (группа 1), 51 пациент с СД2 + ЗПАНК (группа 2) и 30 здоровых добровольцев (группа 3). Секвенирование РНК проводилось с использованием тканей аорты от мышей с СД2, а эндотелиальные клетки пупочной вены человека обрабатывались аспросином для определения его влияния на эндотелиально-мезенхимальный переход. Концентрация аспросина в крови пациентов во 2-й группе была значительно выше, чем в 1-й и 3-й группах. Концентрация аспросина достоверно отрицательно коррелировала с лодыжечно-плечевым индексом, даже после поправки на возраст, пол, ИМТ и другие традиционные факторы риска ЗПАНК. Кроме того, было установлено, что аспросин является независимым фактором риска ЗПАНК (чувствительность 74,5% и специфичность 74,6%). Данные метабомики показали типичные характеристики синтеза аминокислот при продукции коллагенового белка миофибробластами у пациентов с ЗПАНК. Активация сигнального пути трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) была обнаружена в аортальной ткани мышей. Аспросин напрямую индуцировал эндотелиально-мезенхимальный переход в эндотелиальных клетках пупочной вены человека при участии TGF- β , а ингибитор сигнального пути TGF- β нивелировал стимулирующий эффект аспросина. Таким образом, повышенная концентрация аспросина является независимым фактором риска ЗПАНК и может служить диагностическим маркером; аспросин напрямую индуцирует эндотелиально-мезенхимальный переход, который участвует в повреждении сосудов через активацию сигнального пути TGF- β [32].

Целью исследования T. Hong и соавт. было изучение концентрации аспросина в сыворотке крови у 131 пациента с метаболическим синдромом (группа контроля — 162 здоровых человека соответствующего возраста). Концентрация аспросина была выше у пациентов с метаболическим синдромом [23,52 нг/мл (16,70; 32,05)], чем в контрольной группе [16,70 нг/мл (12,87; 22,38)], $p < 0,01$, и была показана тенденция к её повышению с ростом числа метаболических компонентов ($p < 0,01$). У всех обследованных людей концентрация аспросина положительно коррелировала с ИМТ, окружностью талии, концентрациями в крови ТГ, IL-6, MCP-1, инсулина, глюкозы крови натощак (ГКН) и через 2 часа после нагрузки, инсулином крови натощак и показателем HOMA-IR, тогда как с концентрацией в крови ЛПВП была обнаружена отрицательная корреляция ($p < 0,05$). Авторы сделали выводы, что концентрация аспросина независимо и положительно коррелирует с возникновением метаболического синдрома и инсулинорезистентности, антропометрическими

показателями, липидными профилями и воспалительными маркерами [33].

Исследование S. Naieemian и соавт. было направлено на изучение ассоциации концентрации аспросина в сыворотке крови с наличием СД2. В этом исследовании приняли участие 194 человека (97 с недавно диагностированным СД2 и 97 здоровых лиц). У пациентов с СД2 концентрация аспросина была значительно выше, чем у здоровых лиц [4,18 (IQR 4,4) против 3,5 (IQR 1,85), $p < 0,001$]. У здоровых лиц концентрация аспросина значительно коррелировала с ИМТ и ГКН; в группе СД2 — с ИМТ, концентрацией гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), HOMA-IR и количественным индексом проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), а также концентрацией в крови ТГ и соотношением общего ХС/ЛПВП. По сравнению с контрольной группой, ОШ СД2 с концентрациями аспросина составило приблизительно 1,547 (95% ДИ 1,293–1,850; $p < 0,001$). Показатели ГКН и HOMA-IR были независимо связаны с концентрацией аспросина при СД2. Таким образом, данные результаты показали, что концентрация аспросина в крови повышена у пациентов с СД2. Кроме того, аспросин связан с инсулинорезистентностью и соотношением общего ХС/ЛПВП у пациентов с СД2 [34].

L. Ma и соавт. оценивали концентрацию аспросина в сыворотке крови у пациентов с различной длительностью СД2. В этом исследовании приняли участие 436 пациентов с СД2. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности СД2: группа с продолжительностью СД2 ≤ 5 лет ($n=132$) и группа с продолжительностью СД2 ≥ 10 лет ($n=304$). Концентрации аспросина были сопоставимы между этими двумя группами. Концентрация аспросина положительно коррелировала с систолическим артериальным давлением и концентрациями в крови ТГ, креатинина, мочевой кислоты и ЛПНП в группе с продолжительностью СД2 ≤ 5 лет ($p < 0,05$). В группе с продолжительностью СД2 ≥ 10 лет концентрация аспросина независимо коррелировала с систолическим и диастолическим артериальным давлением, ИМТ, концентрациями в крови ТГ, ЛПНП, креатинина, мочевой кислоты, ГКН и HbA_{1c} ($p < 0,05$). Систолическое и диастолическое артериальное давление — независимые факторы, связанные с концентрацией аспросина в группе с продолжительностью СД2 ≤ 5 лет ($p < 0,05$). Концентрации ГКН, общего ХС и мочевой кислоты, а также систолическое артериальное давление явились независимыми факторами, связанными с концентрацией аспросина в группе с продолжительностью СД2 ≥ 10 лет ($p < 0,05$) [35].

Целью исследования X. Deng и соавт. был анализ взаимосвязи между концентрацией аспросина в сыворотке крови и наличием каротидных бляшек у 180 пациентов с СД2. Концентрация аспросина в группе пациентов с СД2 и наличием каротидных бляшек была значительно выше, чем в группе пациентов с СД2 без каротидной бляшки [2,53 нг/мл (1,73–3,21) против 1,72 нг/мл (1,23–2,34), $p < 0,05$]. Частота встречаемости каротидных бляшек

в нижнем, среднем и верхнем квартилях (значение, которое делит упорядоченный набор данных на четыре равные части) аспросина составила 31,7%, 48,3% и 70% соответственно. Концентрация аспросина положительно коррелировала с ИМТ, соотношением обхвата талии к росту, систолическим и диастолическим артериальным давлением, концентрацией в крови ЛПНП, показателем HOMA-IR и индексом Хома функции β -клеток ($p < 0,05$). Аспросин был значимо связан с наличием каротидных бляшек у пациентов с СД2 после корректировки с учётом нескольких сопутствующих факторов. При СД2 концентрация аспросина предсказывала наличие каротидных бляшек: площадь под кривой (AUC) составила 0,701 (0,625–0,777). Таким образом, концентрация аспросина в сыворотке крови у пациентов с СД2 и наличием каротидных бляшек значительно выше, что позволяет предположить, что этот биомаркёр может играть роль в возникновении и развитии данных патологических изменений у пациентов с СД2 [36].

М. Timurkaan и соавт. определяли связь между наличием СД2 и концентрацией в крови аспросина. Исследование включило 60 пациентов, у которых впервые был диагностирован СД2 и которые не принимали никаких лекарств (контрольная группа — 60 здоровых человек). Показатели аспросина были статистически достоверно выше в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Отмечена положительная связь между концентрацией аспросина и HOMA-IR, ИМТ, концентрациями ТГ и инсулина крови в группе СД2. Таким образом, представленная работа продемонстрировала, что аспросин можно использовать в качестве диагностического маркёра при нарушениях углеводного обмена [37].

І. Yigitdol и соавт. изучали концентрацию аспросина в крови в качестве прогностического инструмента оценки тяжести ИБС у 181 пациента с СД2 (контрольная группа — 60 здоровых человек). Тяжесть ИБС анализировали с помощью анатомической шкалы оценки риска SYNTAX score. Пациентов с СД2 поделили на 3 группы: 1-я группа — без ИБС, 2-я группа — с низким баллом по шкале SYNTAX, и 3-я группа — с умеренным/высоким баллом согласно SYNTAX. Концентрация аспросина была статистически значимо выше в группе лиц с ИБС по сравнению со здоровыми людьми, и в группе 3 — по сравнению с группами 1 и 2 ($p=0,002$). Концентрации аспросина независимо предсказывали пациентов с умеренно/высокими показателями SYNTAX. Было обнаружено, что увеличение концентрации аспросина на 1 нг/мл повышало риск наличия умеренно/высокого показателя SYNTAX на 14,1%. Когда пороговое значение концентрации аспросина было установлено как 22,17 нг/мл, оно предсказывало пациентов с умеренно/высоким показателем SYNTAX с чувствительностью 63,6% и специфичностью 62,6%. Показатель SYNTAX независимо коррелировал с концентрацией аспросина. Это исследование показало положительную ассоциацию между концентрацией аспросина и показателями SYNTAX у пациентов с СД2 и ИБС [38].

Целью исследования М. Zhong и соавт. явилось изучение концентраций в сыворотке крови аспросина и нейрегулина-4 (НРГ-4) у 157 пациентов с ИБС и СД2. Эти пациенты были разделены на 2 группы: СД2 без ИБС (1-я группа, $n=80$) и СД2 + ИБС (2-я группа, $n=77$). Концентрация аспросина у пациентов во 2-й группе была значительно выше, а концентрация НРГ-4 — значительно ниже, чем в 1-й группе. Концентрация аспросина положительно коррелировала с длительностью СД2 и артериальной гипертензией, концентрациями в крови глюкозы, ТГ, мочевины и HbA_{1c}. Концентрация НРГ-4 отрицательно коррелировала с длительностью артериальной гипертензии, ИМТ, концентрациями в крови глюкозы, ТГ и HbA_{1c} (все $p < 0,05$), и при этом она положительно коррелировала с концентрацией ЛПВП ($p < 0,05$). После корректировки потенциальных факторов риска аспросин был определён показателем риска развития СД2, тогда как НРГ-4 — защитным показателем. AUC аспросина для диагностики СД2 + ИБС составила 0,671 (95% ДИ 0,584–0,759), а AUC НРГ-4 для диагностики СД2 + ИБС составила 0,772 (95% ДИ 0,700–0,844). AUC аспросина и НРГ-4 для комбинированной диагностики СД2 + ИБС составила 0,796 (95% ДИ 0,726–0,864). Таким образом, аспросин и НРГ-4 могут быть новыми диагностическими биомаркёрами у этой категории больных [39].

А. Senyigit и соавт. изучали концентрации в крови аспросина, кластерина, цинка-альфа-2-гликопротеина (ZAG), NF- κ B и рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (PPAR- γ) у пациентов с СД2 с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями. В исследование были включены 260 пациентов, которых разделили на 4 группы: здоровые люди (группа 1), пациенты с СД2 без осложнений (группа 2), пациенты с СД2 с микрососудистыми осложнениями (группа 3) и пациенты с СД2 с макрососудистыми осложнениями (группа 4). Концентрации аспросина, кластерина и NF- κ B были значительно выше, в то время как концентрации ZAG и PPAR- γ были значительно ниже у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$ для всех). Концентрации аспросина ($p < 0,01$), кластерина ($p < 0,01$) и NF- κ B ($p=0,002$) были значительно выше, а концентрация PPAR- γ ($p < 0,01$) были значительно ниже ($p < 0,001$) в группе 3 по сравнению с группой 2. Концентрации аспросина ($p < 0,01$) и NF- κ B ($p=0,011$) были значительно выше, в то время как концентрации ZAG ($p < 0,01$) были значительно ниже в группе 4 по сравнению с группой 2. Концентрация ZAG были ниже в группе 4 по сравнению с группой 3 ($p=0,037$). Кроме того, исследуемые маркёры показали значительную связь с показателями HbA_{1c} и HOMA-IR. Было отмечено, что повышение концентраций аспросина, кластерина, NF- κ B и снижение концентрации PPAR- γ было ассоциировано с наличием микрососудистых осложнений, в то время как повышение концентрации аспросина и снижение концентрации ZAG оказали значительное влияние на развитие макрососудистых осложнений. Таким образом, это

исследование подтверждает, что изменённые концентрации аспросина, кластерина, ZAG, NF-κB и PPAR-γ связаны с СД2 и его осложнениями. Эти биомаркеры отражают патофизиологические процессы нарушения метаболизма и воспаления при СД2 и, следовательно, имеют потенциал для использования в целевых вмешательствах для профилактики и лечения осложнений, связанных с СД2 [40].

Целью исследования G. Goodarzi и соавт. была оценка аспросина у пациентов с СД2 и СД2 + нефропатией (НП). Концентрации аспросина, адипонектина, IL-6 и TNF-α в сыворотке крови измерялись у 55 здоровых людей, 54 пациентов с СД2 и 55 пациентов с СД2 + НП. Было обнаружено, что концентрация аспросина выше у пациентов с СД2 ($6,73 \pm 1,67$ нг/мл) и СД2 + НП ($7,11 \pm 1,54$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($4,81 \pm 1,09$ нг/мл $p < 0,001$), в то время как адипонектин показал более низкие концентрации в крови в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой. Более того, IL-6 и TNF-α показали более высокие концентрации в крови в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой. Было отмечено, что аспросин имеет положительную корреляцию с концентрациями в крови фибриногена, общего ХС, ЛПНП, IL-6, TNF-α и HbA_{1c} в группе СД2. У пациентов с СД2 + НП аспросин был положительно связан с ИМТ, HbA_{1c}, инсулином, HOMA-IR, креатинином, мочевиной, IL-6 и TNF-α. Таким образом, более высокая концентрация аспросина в группах СД2 и СД2 + НП и его связь с метаболизмом глюкозы, липидов, а также с маркерами почечной функции и воспаления предполагают возможную роль этого биомаркера в патогенезе как СД2, так и НП [41].

Исследование I. Voz и соавт. было направлено на изучение возможности использования показателей сывороточного аспросина в диагностике гестационного сахарного диабета (ГСД). В исследовании приняли участие 93 человека: 30 пациентов с ГСД, 33 здоровые беременные с нормальной толерантностью к глюкозе (НГТ) и 30 здоровых небеременных женщин без ГСД (контрольная группа). Концентрация аспросина была выше у беременных с НГТ и с ГСД по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). У женщин с ГСД были более высокие концентрации аспросина, чем у женщин с НГТ ($p = 0,001$). При выявлении ГСД у беременных пороговое значение аспросина $> 31,709$ нг/мл продемонстрировало чувствительность 93,3%, специфичность 90,9%, положительную прогностическую ценность 90,3% и отрицательную прогностическую ценность 93,75% ($p < 0,001$). Таким образом, аспросин может быть использован в качестве маркера при диагностике ГСД [42]. Достоверное повышение концентрации аспросина в крови у женщин с ГСД было также продемонстрировано в исследовании L. Zhong и соавт. [43].

G. Hu и соавт. оценивали концентрации аспросина в сыворотке крови у пациентов с СД2 и абдоминальным ожирением (АО). В этом исследовании когорту из 131 пациента с СД2 разделили на две группы: с АО ($n = 68$) и без АО

($n = 63$). По сравнению с группой без АО, в группе АО были установлены значительно более высокие концентрации аспросина ($3,67 \pm 1,76$ нг/мл против $2,85 \pm 0,90$ нг/мл, $p = 0,001$). Концентрация аспросина в группе АО была положительно связана с МТ, окружностью талии, ИМТ, ГКН, HbA_{1c}, площадью висцерального жира, площадью подкожного жира и общей площадью абдоминального жира. Концентрация ГКН и площадь висцерального жира были независимыми факторами, положительно связанными с концентрацией аспросина. Таким образом, повышенная концентрация аспросина у пациентов с СД2 и АО и её корреляция с другими метаболическими параметрами предполагает, что этот биомаркер является потенциальной целью при лечении АО и связанных с ним расстройств [44].

N. Gozel и соавт. оценивали концентрацию аспросина в крови и слюне пациентов с недавно выявленным СД2 и влияние на уровни этого биомаркера метформина. Всего в исследование было включено 60 человек: 30 здоровых добровольцев и 30 пациентов с недавно выявленным СД2. Повышенная концентрация аспросина наблюдалась у пациентов из группы с недавно диагностированным СД2 по сравнению со здоровой контрольной группой ($p = 0,003$). В группе с недавно выявленным СД2 концентрация аспросина в крови значительно снизилась после трёх месяцев лечения метформином ($p = 0,032$). Концентрация аспросина в слюне оказалась выше в группе с недавно выявленным СД2 ($p < 0,001$). При иммуногистохимическом окрашивании иммунореактивность аспросина наблюдалась в подчелюстных и околоушных железах. Таким образом, в этом исследовании было установлено, что концентрация аспросина в сыворотке крови и слюне значительно увеличивается у пациентов с СД2 [45].

Влияние ситаглиптина и эмпаглифлозина на сывороточные концентрации аспросина и метаболические параметры у пациентов с СД2 оценивалось в нерандомизированном проспективном наблюдательном исследовании S.S. Talebi и соавт. В исследование были включены 79 пациентов с СД2 без адекватного гликемического контроля. В дополнение к продолжающемуся лечению метформином пациенты получали ситаглиптин в дозе 100 мг или эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в день в течение 12 недель. Лечение как эмпаглифлозином, так и ситаглиптином привело к аналогичному, значительному снижению концентраций ГКН и HbA_{1c}. Кроме того, отмечено снижение концентраций в крови ТГ и повышение ЛПВП при обоих вариантах лечения, при этом эмпаглифлозин показал более значимое влияние. Не наблюдалось значительных изменений уровней в крови общего ХС и ЛПНП ни в одной из групп. Отмечено значимое снижение инсулинорезистентности в обеих группах, в большей степени при лечении эмпаглифлозином. Снижение концентрации аспросина от исходного показателя было значительно заметнее у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с теми, кто принимал ситаглиптин. Кроме того, у пациентов, принимавших эмпаглифлозин,

наблюдалось большее снижение ИМТ по сравнению с теми, кто принимал ситаглиптин. Таким образом, согласно полученным результатам, добавление эмпаглифлозина к метформину, по-видимому, давало большие преимущества по сравнению с добавлением ситаглиптина с точки зрения снижения концентрации аспросина и улучшения определённых метаболических параметров у пациентов с СД2 [46].

В работе С. Dai и соавт. изучались изменения концентрации аспросина в сыворотке крови у 90 пациентов с СД2 с нормальной МТ или избыточной МТ/ожирением, получавших лечение лираглутидом. Группа контроля — 66 человек с НГТ. Пациенты с СД2 получали лираглутид в дозе 0,6 мг/день в течение первых 2 недель, 1,2 мг/день — в течение последующих 4 недель, и 1,8 мг/день — в течение следующих 16 недель. Пациенты с СД2 были разделены на 2 подгруппы: с нормальной МТ и с избыточной МТ/ожирением. Группа СД2 имела значительно более высокие концентрации аспросина натощак и через 2 часа после приёма пищи, чем группа НГТ (все $p < 0,001$). Концентрации аспросина натощак и после приёма пищи положительно коррелировали с ИМТ, постпрандиальной глюкозой (также через 2 часа после еды), показателями HbA_{1c} , ТГ и НОМА-IR, и при этом они отрицательно коррелировали с ЛПВП как в группе СД2, так и в группе НГТ. Концентрации аспросина снизились после лечения лираглутидом как у людей с нормальной МТ, так и у людей с избыточной МТ/ожирением и СД2 (все $p < 0,001$), со значительным снижением МТ и ИМТ у пациентов с избыточной МТ/ожирением и СД2 (все $p < 0,001$). Концентрации аспросина натощак и постпрандиально были выше у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой. Лираглутид снижал концентрацию аспросина, а также МТ и ИМТ у больных СД2 с избыточной МТ или ожирением [47].

А. Jiang и соавт. изучали влияние дапаглифлозина на сывороточную концентрацию аспросина у пациентов с недавно диагностированным СД2. В исследование вошло 29 участников с недавно диагностированным СД2 с ИМТ $\geq 23,0$ кг/м² и концентрацией HbA_{1c} 58–85 ммоль/моль (7,5–10%). Пациенты были рандомизированы на две группы: группу лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг/день ($n=19$) и группу плацебо ($n=10$). Через 24 недели у участников, получавших лечение дапаглифлозином, наблюдалась более низкая концентрация аспросина (22,87 нг/мл против 45,06 нг/мл в группе плацебо; $p < 0,001$) после корректировки на исходные значения. ИМТ, HbA_{1c} , ГЛН и ТГ снизились, в то время как концентрация ЛПВП увеличилась после лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо ($p < 0,05$ для всех). Концентрации ЛПНП и общего ХС не изменились в группе дапаглифлозина и группе плацебо. Эти результаты показали, что дапаглифлозин снижает концентрацию сывороточного аспросина, улучшать показатели липидного, гликемического профиля и веса у пациентов с недавно диагностированным СД2 [48].

Работа А. Roomi и соавт. изучала значимость оценки сывороточного аспросина у женщин в постменопаузе с СД2 и остеопорозом. В исследование было набрано 255 женщин: 85 женщин без остеопороза и СД2 (контрольная группа), 85 женщин с СД2 без остеопороза (1-я группа), 85 женщин с СД2 и остеопорозом (2-я группа). Концентрация аспросина показала значительное увеличение у женщин 2-й группы ($42,51 \pm 2,97$ нг/мл, $p < 0,001$) по сравнению с женщинами 1-й группы и контрольной группой. Кроме того, отмечена значимая взаимосвязь между радиологическими показателями остеопороза и концентрацией остеокальцина в крови. Более того, показатели костной резорбции и гликемические маркёры у женщин с СД2 коррелировали значительно и положительно с концентрацией аспросина. Пороговое значение ($>39,3$ нг/мл) при чувствительности 90%, специфичности 63,3% и $p < 0,001$ различало женщин 2-й группы от женщин 1-й группы [49].

Целью исследования С. Li и соавт. явилось изучение того, связана ли концентрация аспросина в сыворотке крови с эректильной дисфункцией (ЭД), вызванной СД. В исследование было включено 90 пациентов мужского пола с СД2. Согласно анкете МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции), они были разделены на две группы: 45 пациентов с СД2 без ЭД (1-я группа, МИЭФ-5 >21), 45 пациентов с ЭД, вызванной СД2 (2-я группа, МИЭФ-5 ≤ 21). В качестве контрольной группы были включены 45 здоровых мужчин-добровольцев возраста, соответствующего 2-й группе, с нормальной концентрацией глюкозы в крови, МИЭФ-5 >21 баллов. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с СД2 наблюдалась более высокая концентрация аспросина. В группе с СД2+ЭД концентрация аспросина была значительно выше, чем в группах с СД2 без ЭД ($p < 0,001$). После корректировки с учётом нескольких переменных, считающихся традиционными факторами риска ЭД, аспросин всё ещё может использоваться как независимый фактор риска ЭД. Аспросин имеет хорошую чувствительность (97,8%) и специфичность (62,2%) в прогнозировании ЭД с AUC 0,843. Корреляционный анализ показал, что аспросин отрицательно коррелирует с супероксиддисмутазой и положительно коррелирует с малоновым диальдегидом. Таким образом, концентрация аспросина увеличивается у пациентов с СД2; кроме того, аспросин коррелирует с индексами окислительного стресса [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, направленные на выявление новых биологических маркёров, могут оказать значительное влияние на улучшение ранней диагностики и выбора более эффективных методов лечения для кардиологических пациентов. В настоящее время существуют современные технологии для выявления новых биологических маркёров, что создаёт потребность в разработке мультибиомаркерной модели для диагностики и предсказания

развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре проведён анализ исследований, посвящённых роли аспросина в атеросклерозе и нарушениях метаболизма углеводов. Учитывая результаты проведённых исследований, можно предположить, что аспросин является новым важным игроком при этих патологических состояниях. Вероятно, определение концентрации аспросина окажется полезным при СД2, ИБС, при оценке риска атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. На момент написания статьи количество клинических и экспериментальных работ, касающихся данной тематики, остаётся ограниченным. Учитывая, что аспросин был открыт только в 2016 году, остаётся ещё много вопросов, на которые необходимо найти ответы. Полученные данные отмечают аспросин как многообещающую молекулу с потенциалом для диагностики и прогноза при атеросклерозе и расстройствах углеводного обмена. Ожидается, что предстоящие более обширные клинические и экспериментальные работы покажут, что этот биологический маркер может стать ценным дополнением к методам лабораторной диагностики. Регуляция концентрации и экспрессии аспросина, возможно, станет эффективной стратегией для лечения пациентов с атеросклерозом и нарушениями углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.М. Алиева, Н.Х. Хаджиева — разработка концепции работы, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; И.Е. Байкова, А.М. Рахаев, А.Б. Султаналиева — редактирование текста; Д.А. Эльмурзаева, А.О. Асанов, И.В. Ковтюх, Э.З. Этезова — поиск литературных источников; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы использовано изображение (возможные центральные и периферические эффекты аспросина, на рис. 1), заимствованное из работы M. Yuan и соавт. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064 (распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.M. Alieva, N.Kh. Khadzhiyeva — development of the concept of the work, writing the article, final editing of the manuscript; I.E. Baykova, A.M. Rakhaev, A.B. Sultangaliyeva — editing the text; D.A. Elmurzaeva, A.O. Asanov, I.V. Kovtyukh, E.Z. Etezova — search for literary sources; I.G. Nikitin — scientific consulting, approval of the final version of the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, conducting the study and preparing the article, read and approved the final version before publication.

Funding sources: None.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality:

Data availability statement:

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Badeinikova KK, Mamedov MN. Early markers of atherosclerosis: predictors of cardiovascular events. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):103–108. doi: 10.17116/profmed202326011103 EDN: OIBMFG
2. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(10):685–695. doi: 10.1038/s41569-023-00877-z EDN: MMDOFI
3. Alieva AM, Teplova NV, Batov MA, et al. Pentraxin-3 — a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201382 EDN: MTPNUO
4. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(1):14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23 EDN: DHDDPP
5. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: miRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;1:60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70 EDN: FKQBDC
6. Lyu JX, Guo DD, Song YC, et al. Circulating Myokines as Novel Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(2):56. doi: 10.31083/j.rcm2502056 EDN: WPGJVV
7. Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. doi: 10.14341/probl12805 EDN: BWJQBG
8. Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064 EDN: HGJSGQ
9. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1101091. doi: 10.3389/fendo.2022.1101091 EDN: FHLZSK
10. Luís C, Fernandes R, Soares R, von Hafe P. A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomed J*. 2020;5(6):e108. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000108
11. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165(3):566–579. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063
12. Mazur-Bialy AI. Asprosin-A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients*. 2021;13(2):620. doi: 10.3390/nu13020620 EDN: GRQXMH

13. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:2521096. doi: 10.1155/2019/2521096 EDN: JTBPIX
14. Morcos YAT, Lütke S, Tenbrieg A, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Sci Rep*. 2022;12(1):1340. doi: 10.1038/s41598-022-05060-x EDN: JTBPIX
15. Ovali MA, Bozgeyik I. Asprosin, a C-Terminal Cleavage Product of Fibrillin 1 Encoded by the FBN1 Gene, in Health and Disease. *Mol Syndromol*. 2022;13(3):175–183. doi: 10.1159/000520333 EDN: LOLQWH
16. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;486:96–104. doi: 10.1016/j.mce.2019.03.001
17. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci*. 2019;231:116554. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116554
18. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20888–20899. doi: 10.1002/jcp.28694 EDN: JTBPIX
19. Zhao Y, Wang Z, Chen Y, et al. Asprosin aggravates atherosclerosis via regulating the phenotype transformation of vascular smooth muscle cells. *Int J Biol Macromol*. 2024;268(Pt 2):131868. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131868 EDN: PMSLMQ
20. Xu ZQ, Li XZ, Zhu R, et al. Asprosin contributes to vascular remodeling in hypertensive rats via superoxide signaling. *J Hypertens*. 2024;42(8):1427–1439. doi: 10.1097/HJH.0000000000003751 EDN: CPZNKX
21. Shabir K, Gharane S, Orton S, et al. Asprosin Exerts Pro-Inflammatory Effects in THP-1 Macrophages Mediated via the Toll-like Receptor 4 (TLR4) Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):227. doi: 10.3390/ijms24010227 EDN: XUGLWU
22. Ge R, Chen JL, Zheng F, et al. Asprosin promotes vascular inflammation via TLR4-NF κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation in hypertension. *Heliyon*. 2024;10(11):e31659. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31659 EDN: KYCEWQ
23. Zheng F, Ye C, Lei JZ, et al. Intervention of Asprosin Attenuates Oxidative Stress and Neointima Formation in Vascular Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2024;41(7–9):488–504. doi: 10.1089/ars.2023.0383 EDN: RHILLK
24. Huang Q, Chen S, Xiong X, et al. Asprosin Exacerbates Endothelium Inflammation Induced by Hyperlipidemia Through Activating IKK β -NF- κ Bp65 Pathway. *Inflammation*. 2023;46(2):623–638. doi: 10.1007/s10753-022-01761-7 EDN: QCPVGR
25. Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, et al. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):88. doi: 10.1186/s12944-021-01514-9 EDN: FMPELR
26. Güven C, Kafadar H. Evaluation of Plasma Asprosin Concentration in Patients with Coronary Artery Disease. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022;37(4):493–500. doi: 10.21470/1678-9741-2021-0003 EDN: YVKSIO
27. Ciftci H, Gul HF, Sahin L, et al. Serum myeloperoxidase, paraoxonase, and plasma asprosin concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Heliyon*. 2024;10(8):e29465. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29465 EDN: GQDPRN
28. Hussein HK, Aubead NM, Kzar HH, et al. Association of cord blood asprosin concentration with atherogenic lipid profile and anthropometric indices. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):74. doi: 10.1186/s13098-022-00844-7 EDN: QKDBKW
29. Wang R, Hu W. Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway. *J Cell Physiol*. 2021;236(1):215–221. doi: 10.1002/jcp.29835 EDN: VAMDTV
30. Katar M, Gevrek F. Relation of the intense physical exercise and asprosin concentrations in type 2 diabetic rats. *Tissue Cell*. 2024;90:102501. doi: 10.1016/j.tice.2024.102501 EDN: FWQZQD
31. Mishra I, Duerrschmid C, Ku Z, et al. Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *Elife*. 2021;10:e63784. doi: 10.7554/eLife.63784 EDN: YDNGPH
32. You M, Liu Y, Wang B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):25. doi: 10.1186/s12933-022-01457-0 EDN: OBAEXO
33. Hong T, Li JY, Wang YD, et al. High Serum Asprosin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6622129. doi: 10.1155/2021/6622129 EDN: APYZIY
34. Naïemian S, Naeemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:65. doi: 10.1186/s13098-020-00564-w EDN: AYZQCC
35. Ma L, Wang Z, Sun L, et al. Association analysis between serum asprosin and metabolic characteristics, Complications in type 2 diabetic patients with different durations. *J Diabetes Investig*. 2024;15(12):1781–1787. doi: 10.1111/jdi.14313 EDN: CTKQEH
36. Deng X, Zhao Z, Zhao L, et al. Association between circulating asprosin levels and carotid atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem*. 2022;109–110:44–50. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.04.018 EDN: DTVATA
37. Timurkaan M, Timurkaan ES. Two Important Players for Type 2 Diabetes Mellitus: Metrn1 and Asprosin. *Clin Lab*. 2022;68(9). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.211015 EDN: DIWDTZ
38. Yigitdol I, Gulumsek E, Demirtas D, et al. The role of serum asprosin levels in predicting the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Ir J Med Sci*. 2024;193(3):1239–1247. doi: 10.1007/s11845-024-03616-6 EDN: DFKGGZ
39. Zhong M, Tian X, Sun Q, et al. Correlation of asprosin and Nrg-4 with type 2 diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease and the Diagnostic Value. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):61. doi: 10.1186/s12902-023-01311-8 EDN: LLHHXO
40. Senyigit A, Durmus S, Tabak O, et al. The Associations between Asprosin, Clusterin, Zinc Alpha-2-Glycoprotein, Nuclear Factor Kappa B, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in the Development of Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2024;13(20):6126. doi: 10.3390/jcm13206126 EDN: LPCPXZ
41. Goodarzi G, Setayesh L, Fadaei R, et al. Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5443–5450. doi: 10.1007/s11033-021-06551-2 EDN: LIWWXO
42. Boz IB, Aytürk Salt S, Salt Ö, et al. Association Between Plasma Asprosin Levels and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:2515–2521. doi: 10.2147/DMSO.S424651
43. Zhong L, Long Y, Wang S, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta*. 2020;93:17–22. doi: 10.1016/j.placenta.2020.02.004 EDN: XSSPIC
44. Hu G, Si W, Zhang Q, Lv F. Circulating asprosin, irisin, and abdominal obesity in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Endokrynol Pol*. 2023;74(1):55–62. doi: 10.5603/EP.a2022.0093 EDN: ZKBQAA
45. Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol*. 2021;72(1):37–43. doi: 10.5603/EP.a2020.0059 EDN: WLMXVJ
46. Talebi SS, Rezaie S, Hajmiri MS, et al. Comparison of the effects of empagliflozin and sitagliptin, as add-on to metformin, on serum levels of asprosin and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2024;397(11):9149–9165. doi: 10.1007/s00210-024-03219-z EDN: WDGVHR
47. Dai C, Zhu W. Effects of GLP-1 receptor agonists on asprosin levels in normal weight or overweight/obesity patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(43):e31334. doi: 10.1097/MD.00000000000031334 EDN: TEBWOY
48. Jiang A, Feng Z, Yuan L, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):34. doi: 10.1186/s13098-021-00652-5 EDN: ZDHEUJ
49. Roomi AB, Ali EA, Nori W, Rahmah MI. Asprosin is a Reliable Predictor of Osteoporosis in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women: A Case-Control Study. *Indian J Clin Biochem*. 2025;40(1):97–104. doi: 10.1007/s12291-023-01163-y EDN: DOXLVW
50. Li CH, Zhao X, Xu Y, et al. Increased serum asprosin is correlated with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):91. doi: 10.1186/s13098-024-01333-9 EDN: CGIDAW

ОБ АВТОРАХ

*** Алиева Амина Магомедовна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Хаджиева Нуржанна Хусейновна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5520-281X;
eLibrary SPIN: 2520-8520;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Султангалиева Альбина Булатовна;
ORCID: 0009-0008-4194-8486;
eLibrary SPIN: 6613-2479;
e-mail: albina_sult_2002@mail.ru

Рахаев Алик Магомедович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9601-1174;
eLibrary SPIN: 5166-8100;
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Эльмурзаева Джаннет Ануаровна, канд. мед. наук,
доцент;
ORCID: 0000-0002-5640-6638;
eLibrary SPIN: 7284-3749;
e-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru

Асанов Алим Орусбиевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0009-0000-2507-4530;
eLibrary SPIN: 1551-1342;
e-mail: asal2000@mail.ru

Ковтюх Ирина Владимировна;
ORCID: 0000-0002-9176-1889;
eLibrary SPIN: 4746-3716;
e-mail: ivkovtuh@mail.ru

Этезова Элина Зупаровна;
ORCID: 0009-0004-0862-582X;
e-mail: e.etezova@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Nyurzhanna Kh. Khadzhieva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5520-281X;
eLibrary SPIN: 2520-8520;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Albina B. Sultangalieva;
ORCID: 0009-0008-4194-8486;
eLibrary SPIN: 6613-2479;
e-mail: albina_sult_2002@mail.ru

Alik M. Rakhaev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9601-1174;
eLibrary SPIN: 5166-8100;
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Dzhannet A. Elmurzaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-5640-6638;
eLibrary SPIN: 7284-3749;
e-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru

Alim O. Asanov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0009-0000-2507-4530;
eLibrary SPIN: 1551-1342;
e-mail: asal2000@mail.ru

Irina V. Kovtyukh;
ORCID: 0000-0002-9176-1889;
eLibrary SPIN: 4746-3716;
e-mail: ivkovtuh@mail.ru

Elina Z. Etezova;
ORCID: 0009-0004-0862-582X;
e-mail: e.etezova@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author