

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Алиева А.М.¹, Байкова И.Е.¹, Рахаев А.М.², Котикова И.А.¹, Никитин И.Г.¹

РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК 4 И ЕГО РОЛЬ КАК ЛАБОРАТОРНОГО БИОМАРКЕРА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования РФ, 360004, Нальчик, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время ведется активный поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Особый интерес исследователей привлекает ретинол-связывающий белок 4 (RBP4). Цель данной статьи – проанализировать исследования, посвященные роли RBP4 как диагностического и прогностического лабораторного маркера при ССЗ. Согласно результатам проведенных исследований, RBP4 является молекулой с перспективным диагностическим и прогностическим потенциалом при ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; лабораторный биологический маркер; ретинол-связывающий белок 4

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Рахаев А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Ретинол-связывающий белок 4 и его роль как лабораторного биомаркера при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (7): 316-323. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-7-316-323>

Для корреспонденции: Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.05.2024

Принята к печати 24.05.2024

Опубликовано 25.06.2024

Alieva A.M.¹, Baykova I.E.¹, Rakhaev A.M.², Kotikova I.A.¹, Nikitin I.G.¹

RETINOL-BINDING PROTEIN 4 AS A LABORATORY BIOMARKER IN CARDIOVASCULAR DISEASES (REVIEW OF LITERATURE)

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia;

²Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, 360004, Nalchik, Russia

Cardiovascular disease (CVD) is a global health, social and economic problem. Currently, there is an active search for new biological markers and therapeutic targets in order to develop effective approaches to risk stratification and secondary prevention of cardiovascular pathology. Of particular interest to researchers is retinol binding protein 4 (RBP4). The purpose of this article is to review studies examining the role of RBP4 as a diagnostic and prognostic laboratory marker in CVD. According to the results of the studies, RBP4 is a molecule with promising diagnostic and prognostic potential in CVD.

Key words: cardiovascular diseases; coronary heart disease; laboratory biological marker; retinol binding protein 4

For citation: Alieva A.M., Baykova I.E., Rakhaev A.M., Kotikova I.A., Nikitin I.G.

Retinol-binding protein 4 as a laboratory biomarker in cardiovascular diseases (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (7): 316-323 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-7-316-323>

For correspondence: Alieva Amina Magomedovna, M.D., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;

Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;

Rakhaev A.M., <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>;

Kotikova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;

Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Received 12.05.2024
 Accepted 24.05.2024
 Published 25.06.2024

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенной причиной смерти в европейских странах, на их долю приходится 2,2 миллиона случаев среди женщин (47% от всех причин смерти) и 1,9 миллиона случаев среди мужчин (39% от всех причин смерти) [1, 2]. Кроме того, ССЗ несут ответственность за 37% и 34% всех потерянных лет жизни у женщин и мужчин соответственно [1]. Последние два десятилетия во всем мире продолжается поиск и изучение сердечно-сосудистых лабораторных биологических маркеров, способных помогать в диагностике ССЗ, выступать в роли прогностического инструмента и оценивать эффективность назначаемой терапии [3-6]. Широкое применение биомаркеров в кардиологии обусловлено значительным прогрессом в понимании патофизиологических аспектов многих заболеваний и появлением новых лабораторных методик [4-6]. В настоящее время интерес ученых при изучении ССЗ привлекает ретинол-связывающий белок 4 (RBP4). RBP4 синтезируется в жировой ткани, является циркулирующим в крови специфическим транспортным белком, функцией которого является доставка витамина А к тканям-мишеням [7-9]. Повышение уровня RBP4 в крови способствует инсулинорезистентности, в то время как его снижение усиливает эффекты инсулина [7-9]. RBP4 принимает участие в патогенезе сахарного диабета (СД) 2 типа, его снижение может стать новой лечебной стратегией данной патологии [7-9]. В ряде исследований установлены значимые ассоциации между RBP4 и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [7-9]. Более высокие уровни RBP4 в значительной степени связаны с повышенным риском развития ИБС [7-9]. Уровень RBP4 в крови увеличивается в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий (КА) и количества стенозированных КА [7-9]. Кроме того, выявлена положительная связь между RBP4 и дислипидемией, атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом [7-9].

Цель данного обзора литературы – анализ работ, посвященных исследованию RBP4 в роли диагностического и прогностического лабораторного биологического маркера при ССЗ.

Методология поиска источников литературы. В статье представлен обзор актуальных публикаций. Рассматривались российские и зарубежные работы. Проведен анализ литературных источников, включавший все релевантные статьи в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске публикаций использовали следующие ключевые слова и их словосочетания: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, ретинол-связывающий белок 4, biological markers, cardiovascular diseases, retinol binding protein 4. В обзор включено 50 источников: актуальные экспериментальные, лабораторные, клинические исследования и обзоры.

Биологические аспекты ретинол-связывающего белка 4. RBP4 представляет собой транспортер плазма-

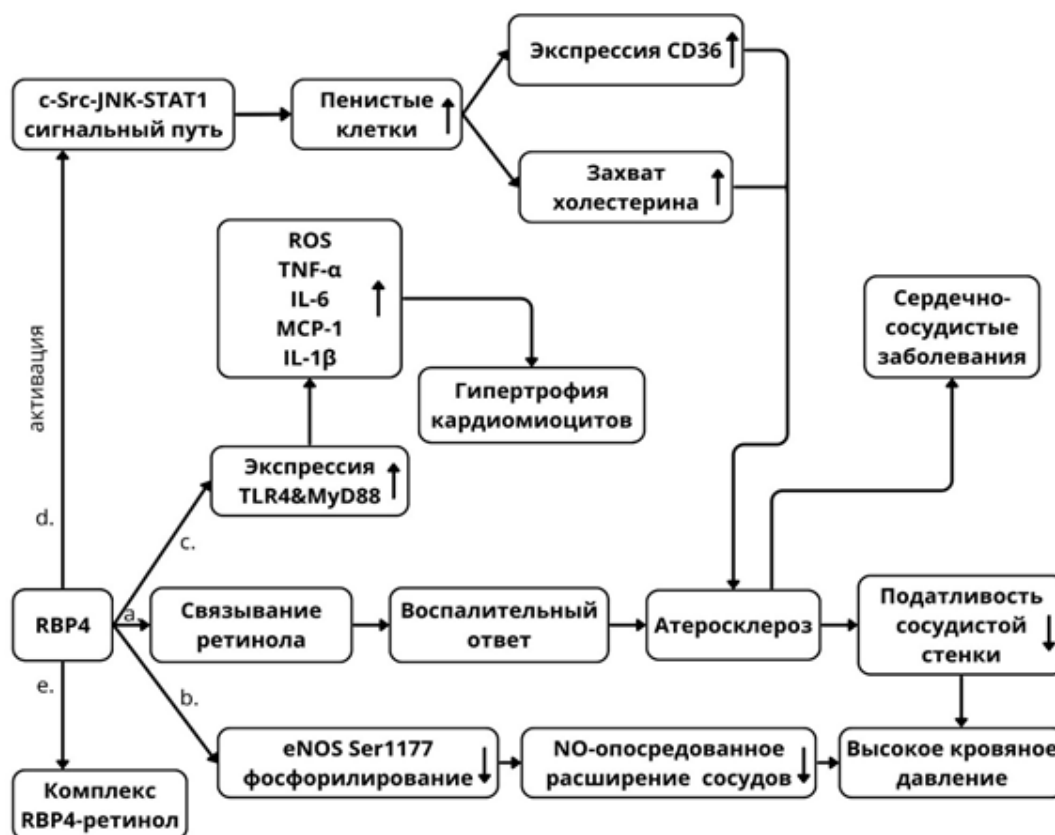
тической мембраны, состоящий из одной полипептидной цепи с молекулярной массой ~21 кДа, кодируемой у человека геном RBP4, расположенным на хромосоме 10 (10q23-q24) [8]. RBP4 синтезируется в основном в печени и жировой ткани и в меньшей степени в других органах, таких как легкие, почки, яички, мозг и сетчатка [7-9]. В кровотоке RBP4 почти полностью связывается с тироксинсвязывающим транстретином (ТТР) [8, 9]. RBP4 является членом семейства липокаллиновых белков, характеризующихся третичной структурой, называемой «липокаллиновой складкой» [8, 9]. Эта структура способствует связыванию небольших гидрофобных молекул, таких как ретинол и липиды [7, 8]. Основной функцией RBP4 является транспортировка ретинола, активного метаболита витамина А, из печени в ткани и органы-мишени, такие как жировая ткань, сетчатка, мозг, эпидермис, почки, легкие, половые органы и в клетки иммунной системы [7-9]. Связанный с ретинолом RBP4 (HoloRBP) дополнительно объединяется с ТТР с образованием транспортного комплекса ретинола, который предотвращает клубочковую фильтрацию HoloRBP, эффективно увеличивает и поддерживает циркулирующую концентрацию RBP4 [10]. Ретинол легко проникает в клетки путем диффузии через плазматическую мембрану [11, 12]. Рецепторными белками для RBP4 являются STRA6 (сигнальный рецептор и транспортер ретинола) и RBPR-2 (RBP4-рецептор 2). В определенных органах и тканях, таких как сетчатка, мозг, селезенка, почки, яички и жировая ткань, комплекс ретинол-RBP4 распознается STRA6 [13]. Внутриклеточно фосфорилированный STRA6 связывается непосредственно с внутриклеточным ретинол-связывающим белком (CRBP1) и переносит внеклеточную молекулу ретинола, что предотвращает диссоциацию ретинола в водной среде цитозоля [13, 14]. После своего связывания с ретинолом CRBP1 отделяется от STRA6 и доставляет ретинол к ферменту, метаболизирующему ретинол (лецитинретинолацилтрансфераза, LRAT) [13, 14]. Это катализирует превращение ретинола в его эфиры, которые хранятся в эндоплазматическом ретикулуме [13]. В отсутствие ретинола RBP4 свободно фильтруется клубочками благодаря малому размеру и частично реабсорбируется в клетках проксимального канальца, что позволяет использовать его повторно [15].

Определение ретинол-связывающего белка 4 в крови. В нашей стране наиболее часто используют набор AssayMax Human RBP4 ELISA для количественного определения человеческого RBP4 в образцах сыворотки или плазмы, а также в других биологических жидкостях, таких как слюна, моча, грудное молоко методом иммуноферментного анализа (ИФА) [16]. Диапазон измерения: 6-400,0 нг/мл; чувствительность: 6 нг/мл; нормальное содержание RBP4 в сыворотке крови составляет 20,0-75,0 мкг/мл. [16]. В качестве альтернативного метода исследования выступают белковый иммуноблот (вестерн-блоттинг) или нефелометрия [16]. Процедура количественного белкового иммуно-

блота очень трудоемкая и необходим серьезный опыт, что делает нецелесообразным его использование для исследований большого количества образцов [16]. Не получено значимых различий между данными ИФА и белкового иммуноблота, кроме того ИФА существенно более простой и быстрый, чем иммуноблот [16].

Ретинол-связывающий белок 4 и ССЗ: данные экспериментальных исследований. RBP4 усугубляет митохондриальную дисфункцию и апоптоз, что способствует окислительному стрессу сосудов [7, 8]. RBP4 нарушает целостность митохондрий и снижает мембранный потенциал за счет образования активных форм кислорода (ROS) [7, 8, 17]. Повышенное высвобождение цитохрома С из митохондрий, увеличение уровня регулятора апоптоза Вах и снижение регулятора апоптоза Bcl-2, подавление передачи сигналов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/ протеинкиназы В (Akt) наблюдались в артериях мышей с гиперэкспрессией RBP4; это позволяет предположить, что RBP4 увеличивает апоптоз эндотелиальных клеток [17]. RBP4 индуцирует секрецию и экспрессию цитокинов посредством активации пути N-концевые киназы с-Jun (JNK)/Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [18]. RBP4 опосредует воспалительные реакции клеток эндотелия

сосудов через NADPH-оксидазу (NOX) и транскрипционный фактор NF-κB -зависимые пути [19]. RBP4 также увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов через путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [20]. Связываясь с ретинолом, RBP4 усиливает воспалительную реакцию, которая вызывает атеросклероз, снижение податливости сосудов и повышение артериального давления (АД) (рисунок, а) [8]. Кроме того, RBP4 может приводить к высокому кровяному давлению за счет ослабления фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) (Ser1177) и сосудорасширяющего эффекта, опосредованного оксидом азота (NO) (рисунок, b, c) [8]. RBP4 стимулирует TLR4 и MyD88 (цитозольный адаптерный белок, один из пяти белков, содержащих домен TIR), которые участвуют в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов, что обуславливает провоспалительный ответ и увеличивает продукцию ROS (рисунок, d) [8]. RBP4 способствует образованию пенистых клеток, которые регулируют экспрессию CD36 (мембранный белок, экспрессированный на поверхности клеток нескольких типов, особенно макрофагах; относится к классу В скэвенджер-рецепторов, компонент системы врождённого иммунитета) и поглощение холестерина (рисунок, e) [8].



Патофизиологические аспекты RBP4 при сердечно-сосудистой патологии.

RBP4 – ретинол-связывающий белок 4; CD36 – мембранный белок, экспрессированный на поверхности клеток нескольких типов, особенно макрофагах; от-

носится к классу В скэвенджер-рецепторов, компонент системы врождённого иммунитета; ROS – активные формы кислорода; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL – интерлейкин; MCP1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; TLR4 – Toll-подобный рецептор

4; MyD88 – цитозольный адаптерный белок, один из пяти белков, содержащих домен TIR; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; JNK – N-концевые киназы c-Jun; STAT1 – член семейства транскрипционных факторов преобразователей сигналов и активаторов транскрипции; Src – не связанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, участвующая в процессах эмбрионального развития и клеточного роста.

Ретинол-связывающий белок 4 и нарушения липидного обмена. S. Usui и соавторы [21] выявили независимую связь между уровнем RBP4 в сыворотке крови и концентрацией липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). J. Wu и соавт. [22] установили достоверные ассоциации уровней RBP4, мелких плотных субфракций ЛПНП и окисленных ЛПНП (окс-ЛПНП) у лиц с дислипидемией. Согласно данным H. Wessel и соавт. [23], RBP4 независимо связан с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) и мелкими частицами ЛПНП. P. Codoner-Franch и соавт. [24] установили, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) rs3758538 и rs34571439 RBP4 ассоциированы с концентрациями RBP4 в плазме крови. Все эти результаты свидетельствуют о том, что RBP4 вовлечен в патофизиологию атеросклероза.

Ретинол-связывающий белок 4 и нарушения жирового обмена. Won J. и соавт. [25] обнаружили, что уровни RBP4 увеличиваются по мере накопления висцерального жира и связаны с факторами риска ССЗ. Согласно данным V. Karamfilova и соавт. [26], RBP4 связан с повышенным риском предиабета и метаболического синдрома у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. J. Xiang и соавт. [27] установили, что уровни RBP4 в крови значимо связаны с окружностью талии, уровнем глюкозы крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, общим холестерином и незначительно с индексом массы тела. Таким образом, RBP4, возможно, является ключевым медиатором повышенного риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ожирением [28].

Ретинол-связывающий белок 4 и артериальная гипертензия. Уровень RBP4 в крови был значительно повышен у пациентов с эссенциальной АГ и значимо коррелировал с показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [29]. Отмечена достоверная положительная связь концентраций RBP4 с АД у лиц с прегипертонией [30]. Установлены ассоциации между RBP4 и жесткостью артериальной стенки [31].

V. Li и соавт. [32] анализировали уровни плазменного лептина, адипонектина (ADP), RBP4 и фактора роста фибробластов 21 (FGF21) у молодых людей с АГ ($n=559$, средний возраст =20,2 года). Согласно полученным данным, пациенты с АГ имели более низкие уровни ADP и более высокие уровни лептина, FGF21 (все $p<0,001$) и RBP4 ($p=0,06$) по сравнению со своими здоровыми сверстниками.

Ю.А. Васюк и соавт. [33] определяли уровни RBP4 у 168 пациентов с АГ 1-3 степени. Повышенный уровень RBP4 имел статистически достоверную положительную связь с возрастом, индексом массы тела, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, параметрами скорости пульсовой волны, эндогенным нитритом. Только в группе с повышенным уровнем RBP4 отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и ожирения III степени.

Динамика уровня RBP4 в процессе 9-месячного лечения в зависимости от кардиометаболического риска имела некоторые особенности: при включении в исследование в группе пациентов с высоким кардиометаболическим риском был отмечен достоверно повышенный уровень RBP4 в сравнении с группами пациентов с низким и средним кардиометаболическим риском. Ученые сделали вывод, что повышение уровня RBP4 ассоциировалось с высоким кардиометаболическим риском и неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, данные приведенных исследований свидетельствуют в пользу того, что RBP4, возможно, является перспективным биологическим маркером АГ.

Ретинол-связывающий белок 4 и синдром обструктивного апноэ сна. На сегодняшний день проведено одно клиническое исследование, посвященное изучению RBP4 при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС). Целью данного исследования было выяснить, связаны ли уровни иризина, RBP4 и ADP в плазме крови с тяжестью СОАС. В исследование были включены 125 пациентов с СОАС, группа контроля – 46 здоровых людей. По индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ) пациенты были разделены на подгруппу легкой степени (14 человек, $5< \text{ИАГ} <15$), подгруппу средней степени тяжести (23 человека, $15< \text{ИАГ} <30$) и подгруппу тяжелого СОАС (88 человек, $\text{ИАГ} >30$). Уровни RBP4 были выше при тяжелом СОАС по сравнению с другими подгруппами, а уровни иризина были значительно ниже при тяжелом СОАС по сравнению с другими подгруппами. Установлена отрицательная корреляция между иризином и RBP4 ($r=-0,421$; $p<0,001$), иризином и ИАГ ($r=-0,834$; $p<0,001$), а также положительная корреляция между иризином и ADP ($r=0,240$; $p=0,002$). Выявлена отрицательная связь между RBP4 и ADP ($r=-0,507$; $p<0,001$) и положительная между RBP4 и ИАГ ($r=0,473$; $p<0,001$). В качестве предиктора СОАС ADP показал самую высокую специфичность (84,8%), а RBP4 – самую высокую чувствительность (92,0%). Таким образом, ADP, иризин и RBP4 можно рассматривать как новые лабораторные маркеры у пациентов с СОАС [34].

Ретинол-связывающий белок 4 и ишемическая болезнь сердца. В настоящее время наибольшее количество исследований, посвященных изучению RBP4 при ССЗ, проведено у пациентов с ИБС. Было обнаружено, что уровни RBP4 у пациентов с ИБС были значительно выше, чем у лиц без ИБС, и положительно коррелировали с количеством пораженных КА по данным коронароангиографии (КАГ) [35, 36]. У пациентов со стабильной ИБС с более высоким уровнем RBP4 наблюдалось увеличение случаев острого коронарного синдрома (ОКС) в течение 3 лет наблюдения [36]. Повышение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) RBP4 ассоциировано с диастолической дисфункцией ЛЖ [37]. Также было обнаружено, что ряд полиморфизмов гена RBP4 тесно связан с ИБС [38].

Целью исследования T. Liu и соавторов [39] было оценить диагностическую и прогностическую ценность новых провоспалительных и противовоспалительных лабораторных биомаркеров при ИБС (180 пациентов с ИБС, контрольная группа – 79 человек). По сравнению с лицами контрольной группы, в группе пациентов с ИБС в сыворотке крови наблюдались значительно более высокие уровни RBP4, пентраксина

3 (PTX3), галектина-3 (GAL-3) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и значительно более низкие уровни нетрина-1 (NTN1), интерлейкина-37 (IL-37) и ADP (все $p < 0,05$). PAI-1 был значительно повышен, а IL-37 и ADP значительно снижены в подгруппе с трехсосудистым поражением по сравнению с подгруппами с одно- и двухсосудистым поражением по данным КАГ ($p < 0,05$). RBP4, PTX3, GAL-3, PAI-1 и IL-37 достоверно положительно коррелировали с количеством баллов по шкале GENSINI, а ADP отрицательно (все $p < 0,001$). IL-37 оказался более точным противовоспалительным лабораторным маркером, чем NTN1 и ADP; оптимальное пороговое значение IL-37 составляло 140,86 нг/мл. Оптимальная точка отсечения RBP4 составила 4,03 нг/мл, с чувствительностью 91,76 % и специфичностью 61,27 % (площадь под кривой (AUC) = 0,769, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,70–0,837, $p < 0,001$). Объединение маркеров значительно повышало чувствительность и специфичность. Таким образом, GAL-3, RBP4, PTX3, NTN1 и IL-37 оказались более эффективными, чем PAI-1 и ADP, в диагностике и оценке риска у пациентов с ИБС.

J. Li и соавторы [40] изучали экспрессию и клиническое значение сывороточного RBP4, супероксиддисмутазы (SOD) и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ). В исследовании были включены 88 пациентов с ИМпСТ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Больные были разделены на три группы: с однососудистым, двухсосудистым и трехсосудистым поражением по данным КАГ. У лиц с двухсосудистым и трехсосудистым поражением показатель SYNTAX значимо коррелировал с RBP4 и hs-CRP (двухсосудистое поражение: $r = 0,616$ и $0,489$ соответственно, трехсосудистое поражение: $r = 0,423$ и $0,357$ соответственно, все $p < 0,05$), но не имел ассоциаций с SOD ($r = 0,108$ и $0,055$ соответственно, оба $p > 0,05$), а показатель высокого риска тесно коррелировал с уровнями RBP4 и hs-CRP ($r = 0,581$ и $0,623$ соответственно, оба $p < 0,01$). Таким образом, комбинированное определение уровней RBP4, SOD и hs-CRP в сыворотке крови может стать достойным диагностическим инструментом при ИМпСТ. Аналогичные данные были получены и Y. Si и соавт. [41].

H. Xu и соавторы в своей работе [42] определяли концентрации RBP4, белка DKK-1 (Dickkopf-1) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) у пациентов с ИБС и без ИБС. По сравнению с группой без ИБС, концентрации DKK1, RBP4 и PAI-1 в группе пациентов с ИБС были значительно выше. Концентрации DKK1, RBP4 и PAI-1 в подгруппах со средними и высокими баллами по шкале Gensini были значительно выше по сравнению с таковыми в подгруппе с низкими баллами по шкале Gensini. Корреляция между DKK1, RBP4 и PAI-1 была положительной. Таким образом, все эти три показателя являются диагностическими биомаркерами ИБС.

G. Nag и соавторы в своем исследовании [43] определяли сывороточные концентрации RBP4 у 55 пациентов с ОКС и 43 пациентов из контрольной группы, у которых были различные сердечно-сосудистые факторы риска и нормальная КАГ. Концентрации RBP4 были значительно выше у пациентов с ОКС по срав-

нению с пациентами без ОКС ($68,40 \pm 47,94$ мг/л против $49,46 \pm 13,64$ мг/л; $p = 0,014$). Концентрации RBP4 коррелировали с показателями GENSINI и SYNTAX I ($r = 0,286$ $p = 0,034$; $r = 0,403$ $p = 0,002$ соответственно). Таким образом, концентрации RBP4 в сыворотке крови повышаются у пациентов с ОКС и ассоциированы с тяжестью ИБС.

V. Ye и соавторы [44] исследовали прогностическую ценность плазменного уровня RBP4 у пациентов с ОКС. В общей сложности 826 пациентов с ОКС были последовательно набраны в отделения кардиологии и проспективно наблюдались в течение 1,95 лет (интерквартильный диапазон 1,02–3,25 года). Были проанализированы скорректированные ассоциации между RBP4 и производной от него мультимаркерной оценкой (1 балл присваивался, когда RBP4 $\geq 38,18$ мкг/мл, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 55\%$, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа (NT-proBNP) ≥ 450 нг/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ≤ 90 мл/мин/1,73 м² и возраст ≥ 60 лет) с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE). У 269 пациентов с ОКС (32,57%) наблюдались MACE. Когда пациенты были сгруппированы по мультимаркерному баллу (0–1, $n = 315$; 2–3, $n = 406$; 4–5, $n = 105$), наблюдалась значительная градуированная связь между мультимаркерным баллом на основе RBP4 и риском MACE. Более того, прогностическая и дискриминационная ценность мультимаркерной оценки, полученной на основе RBP4, оставалась высокой у пациентов с ОКС с различными анатомическими или клиническими характеристиками. Результаты исследования K. Qian и соавторов [45] показали, что более высокий уровень RBP4 в крови был значительно связан с повышенным риском развития MACE и у пациентов со стабильной ИБС.

Y. Wang и соавторы [46] изучали влияние розувастатина на сывороточные уровни RBP4, hs-CRP и IL-27 у 120 больных с ИБС. Через 4 недели от начала терапии отмечалось статистически значимое снижение всех трех биомаркеров.

Таким образом, результаты приведенных исследований свидетельствуют о значимом диагностическом и прогностическом потенциале RBP4 при ИБС.

Ретинол-связывающий белок 4 и сердечная недостаточность. В настоящее время небольшое количество работ посвящено изучению RBP4 при сердечной недостаточности (СН). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) уровни RBP4 в крови показали достоверную отрицательную связь с ФВ ЛЖ и положительную с концентрацией NT-proBNP в крови [47, 48].

Исследование Y. An и соавторов [49] было направлено на изучение уровней и клинической значимости секретируемого белка, связанного с апоптозом (FRP5), RBP4 и NT-proBNP у 89 больных ХСН (контрольная группа – 75 здоровых добровольцев). У пациентов с ХСН наблюдались значительно более высокие уровни FRP5, RBP4, NT-proBNP; все эти три маркера положительно коррелировали с конечно-диастолическим диаметром ЛЖ и ФВ ЛЖ ($p < 0,05$). Площадь под кривой (AUC) FRP5, RBP4 и NT-proBNP для диагностики ХСН составила 0,9378, 0,9133 и 0,9375 соответственно. Уровни FRP5, RBP4 и NT-proBNP у умерших пациентов были

выше, чем у выживших ($p < 0,05$). Таким образом, FRP5, RBP4 и NT-proBNP показали значимую связь с ХСН и могут использоваться в качестве диагностических и прогностических критериев при данной патологии.

Целью работы X. Li и соавторов [48] было оценить прогностическую ценность сывороточного RBP4 у пациентов с ХСН. В исследование были включены 934 пожилых пациента (в возрасте 60 лет и старше) с ХСН (группа контроля – 138 человек того же пола и возраста). Уровни RBP4 были повышены у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой ($46,66 \pm 12,38$ мкг/мл против $40,71 \pm 7,2$ мкг/мл, $p < 0,001$). Пациенты с самыми высокими концентрациями RBP4 имели более высокие уровни NT-proBNP, более низкую ФВ ЛЖ и рСКФ ($p < 0,001$). Уровни RBP4 в сыворотке повышались по мере увеличения функционального класса (ФК) СН, согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, и снижения ФВ ЛЖ ($p < 0,001$), отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ ($r = -0,154$, $p < 0,001$), положительно коррелировали с уровнями NT-proBNP ($r = 0,074$, $p = 0,023$). Логарифм (log) RBP4 был независимым предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) = 2,61, 95% ДИ = 1,19–5,70) вместе с возрастом, мужским полом, ФВ ЛЖ, log NT-proBNP и рСКФ. Log RBP4 также оказался независимым предиктором повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОР = 2,54, 95% ДИ = 1,09–5,60). Анализ ROC-кривой показал, что оптимальная точка отсечения RBP4 для прогнозирования МАСЕ составляет 43,28 мкг/мл, с чувствительностью 65,8% и специфичностью 70,3% (площадь под кривой (AUC) = 0,74, 95% ДИ = 0,71–0,77, $p < 0,001$). В то время как для NT-proBNP оптимальное значение составило 1604,42 пг/мл с чувствительностью 67,7% и специфичностью 77,7% (AUC = 0,77, 95% ДИ = 0,74–0,80, $p < 0,001$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что высокий RBP4 является потенциально ценным прогностическим фактором МАСЕ как у пациентов с низким, так и с высоким уровнем NT-proBNP. Пациенты с более высокими уровнями RBP4 имели значительно более высокую частоту МАСЕ по сравнению с пациентами с более низкими уровнями RBP4. Эти результаты впервые продемонстрировали, что повышенный уровень RBP4 в сыворотке крови ассоциирован с худшим исходом у пожилых пациентов с ХСН.

Весьма интересны данные N. Chavarría и соавторов [50], которые определяли уровни RBP4 у 58 пациентов с СН до и после имплантации вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) (группа контроля – 10 человек). RBP4 достоверно снижался после имплантации LVAD ($21,7 \pm 8,8$ мг/дл до $16,0 \pm 3,8$ мг/дл, $p < 0,05$).

Таким образом, RBP4 является ценным диагностическим и прогностическим лабораторным маркером при СН.

Заключение. В настоящее время мы имеем высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего необходимо создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. В представленном обзоре литературы проведен анализ работ, посвященных изучению RBP4 при сердечно-сосудистой патологии. Согласно данным этих исследований, RBP4 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогности-

ческим потенциалом при ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1, 2, 7-15, 17-32, 34-50
 с м. REFERENCES)

- Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Резник Е.В., Аракелян Р.А., Сарыев М.Н. и др. Интерлейкин 1 - биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2022; 12 (6): 422-9. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429.
- Голухова Е. З., Теряева Н. Б., Алиева А. М. Натрийуретические пептиды - маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2007; 1-2: 126-36.
- Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (11): 83-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13 (1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Паличева Е.И., Кузьмина А.А. Перспективы использования ретинол-связывающего белка в качестве биомаркера риска кардиоваскулярной патологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (2): 79-84. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-2-79-84.
- Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н., Трофименко О.С., Иванова С.В. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):14-18. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-14-18

REFERENCES

- Timmis A., Townsend N., Gale C.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (1): 12-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859.
- Baigent C., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., Backer G.G.D., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41:11–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Alieva A.M., Kislyakov V.A., Voronkova K.V., Reznik E.V., Arakelyan R.A., Saryev M.N. et al. Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure. *Архивъ внутренней медицины*. 2022; 12 (6): 422-9. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429. (in Russian)
- Golukhova E. Z., Teryaeva N. B., Alieva A. M. Natriuretic peptides - markers and prognosis factors in chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya*. 2007; 1-2: 126-36. (in Russian)
- Alieva A.M., Chirkova N.N., Pinchuk T.V., Andreeva O.N., Pivovarov V.Yu. Endothelins and cardiovascular pathology. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; (11): 83-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87. (in Russian)
- Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., Arakelyan R.A., Valiev R.K., Rakhaev A.M. et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13 (1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. (in Russian)
- Rychter A.M., Skrzypczak-Zielińska M., Zielińska A., Eder P., Souto E.B., Zawada A. et al. Is the Retinol-Binding Protein 4 a Possible Risk Factor for Cardiovascular Diseases in Obesity? *Int. J. Mol. Sci.* 2020 ; 21 (15): 5229. DOI: 10.3390/ijms21155229.
- Ji Y., Song J., Su T., Gu X. Adipokine Retinol Binding Protein 4 and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2022; 13: 856298. DOI: 10.3389/fphys.2022.856298.
- Oluwamodupe C., Adeleye A.O. Targeting Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) in the Management of Cardiometabolic Diseases. *Cardiovasc. Toxicol.* 2023; 23 (9-10): 285-94. DOI: 10.1007/s12012-023-

- 09803-8.
10. Hamilton J.A., Benson M.D. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol. Life Sci.* 2001; 58 (10): 1491-1521. DOI: 10.1007/PL00000791.
 11. Nono Nankam P.A., Blüher M. Retinol-binding protein 4 in obesity and metabolic dysfunctions. *Mol. Cell Endocrinol.* 2021; 531: 111312. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111312.
 12. Steinhoff J.S., Lass A., Schupp M. Retinoid Homeostasis and Beyond: How Retinol Binding Protein 4 Contributes to Health and Disease. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1236. DOI: 10.3390/nu14061236.
 13. Flores-Cortez Y.A., Barragán-Bonilla M.I., Mendoza-Bello J.M., González-Calixto C., Flores-Alfaro E., Espinoza-Rojo M. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol. Med. Rep.* 2022; 26 (1): 244. DOI: 10.3892/mmr.2022.12760.
 14. Napoli J.L. Functions of intracellular retinoid binding-proteins. *Subcell. Biochem.* 2016; 81: 21-76. DOI: 10.1007/978-94-024-0945-1_2.
 15. Grosjean F., Esposito P., Maccarrone R., Libetta C., Dal Canton A., Rampino T. RBP4: A culprit for insulin resistance in end stage renal disease that can be cleared by hemodiafiltration. *BioMed. Res. Int.* 2017; 2017: 7270595. DOI: 10.1155/2017/7270595.
 16. Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Palicheva E.I., Kuzmina A.A. Prospects for using retinol-binding protein as a biomarker of cardiovascular disease risk. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2018; 63 (2): 79-84. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-2-79-84. (in Russian)
 17. Wang J., Chen H., Liu Y., Zhou W., Sun R., Xia M. Retinol binding protein 4 induces mitochondrial dysfunction and vascular oxidative damage. *Atherosclerosis.* 2015; 240 (2): 335-44. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.036.
 18. Norseen J., Hosooka T., Hammarstedt A., Yore M.M., Kant S., Aryal P. et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol. Cell Biol.* 2012; 32 (10): 2010-9. DOI: 10.1128/MCB.06193-11.
 19. Farjo K.M., Farjo R.A., Halsey S., Moiseyev G., Ma J.X. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol. Cell Biol.* 2012; 32 (24): 5103-15. DOI: 10.1128/MCB.00820-12.
 20. Li F., Xia K., Sheikh S.A., Cheng J., Li C., Yang T. Involvement of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *Endocrine.* 2015; 48 (2): 472-82. DOI: 10.1007/s12020-014-0304-0.
 21. Usui S., Ichimura M., Ikeda S., Okamoto M. Association between serum retinol-binding protein 4 and small dense low-density lipoprotein cholesterol levels in young adult women. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 399 (1-2): 45-8. DOI: 10.1016/j.cca.2008.08.017.
 22. Wu J., Shi Y.H., Niu D.M., Li H.Q., Zhang C.N., Wang J.J. Association among retinol-binding protein 4, small dense LDL cholesterol and oxidized LDL levels in dyslipidemia subjects. *Clin. Biochem.* 2012; 45 (9): 619-22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.022.
 23. Wessel H., Saeed A., Heegsma J., Connelly M.A., Faber K.N., Dullaart R.P.F. Plasma Levels of Retinol Binding Protein 4 Relate to Large VLDL and Small LDL Particles in Subjects with and without Type 2 Diabetes. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (11): 1792. DOI: 10.3390/jcm8111792.
 24. Codoñer-Franch P., Carrasco-Luna J., Allepuz P., Codoñer-Alejos A., Guillem V. Association of RBP4 genetic variants with childhood obesity and cardiovascular risk factors. *Pediatr. Diabetes.* 2016; 17 (8): 576-83. DOI: 10.1111/pedi.12339.
 25. Won J.C., Park C.Y., Oh S.W., Park S.W. Increased plasma levels of retinol-binding protein 4 with visceral obesity is associated with cardiovascular risk factors. *J. Diabetes Investig.* 2012; 3 (5): 457-63. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2012.00213. x.
 26. Karamfilova V., Gateva A., Alexiev A., Zheleva N., Velikova T., Ivanova-Boyanova R. et al. The association between retinol-binding protein 4 and prediabetes in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Arch. Physiol. Biochem.* 2022; 128 (1): 217-22. DOI: 10.1080/13813455.2019.1673429.
 27. Xiang J., Dai H., Hou Y., Wang Q., Wang T., Li M. et al. Sexual Dimorphism in the Association of Serum Retinol-Binding Protein-4 With Long-Term Dynamic Metabolic Profiles in Non-Diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 880467. DOI: 10.3389/fendo.2022.880467.
 28. Frances L., Tavernier G., Viguier N. Adipose-Derived Lipid-Binding Proteins: The Good, the Bad and the Metabolic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (19): 10460. DOI: 10.3390/ijms221910460.
 29. Li X., Zhu S., Song G., Zhang K., Gao W., Huang J. et al. Retinol-binding protein 4 is closely correlated to blood pressure level and E/A in untreated essential hypertension patients. *Ann. Palliat. Med.* 2019; 8 (5): 645-50. DOI: 10.21037/apm.2019.11.07.
 30. Zhang J.X., Zhu G.P., Zhang B.L., Cheng Y.Y. Elevated serum retinol-binding protein 4 levels are correlated with blood pressure in prehypertensive Chinese. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31 (10): 611-5. DOI: 10.1038/jhh.2017.44.
 31. Chondrou A., Nigdelis M.P., Armeni E., Augoulea A., Rizos D., Kaparos G. et al. Retinol-binding protein 4 is associated with arterial stiffness in early postmenopausal women. *Menopause.* 2020; 27 (8): 906-12. DOI: 10.1097/GME.0000000000001598.
 32. Li B., Hou C., Li L., Li M., Gao S. The associations of adipokines with hypertension in youth with cardiometabolic risk and the mediation role of insulin resistance: The BCAMS study. *Hypertens. Res.* 2023; 46 (7): 1673-83. DOI: 10.1038/s41440-023-01243-9.
 33. Vasyuk Yu.A., Sadulaeva I.A., Yushchuk E.N., Trofimenko O.S., Ivanova S.V. Retinol-binding protein as a marker of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2018;(4):14-18. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-14-18. (in Russian)
 34. Fazlıoğlu N., Uysal P., Durmus S., Yurt S., Gelisgen R., Uzun H. Significance of plasma risin, adiponectin, and retinol binding protein-4 levels as biomarkers for obstructive sleep apnea syndrome severity. *Biomolecules.* 2023; 13 (10): 1440. DOI: 10.3390/biom13101440.
 35. Liu T., Han C., Sun L., Ding Z., Shi F., Wang R. et al. Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2019; 30 (7): 528-35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000778.
 36. Liu Y., Wang D., Chen H., Xia M. Circulating retinol binding protein 4 is associated with coronary lesion severity of patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015; 238 (1): 45-51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.016.
 37. Christou G.A., Andriopoulou C.E., Liakopoulou A., Tsape E., Apostolakis E., Tselepis A.D. et al. Unraveling the role of resistin, retinol-binding protein 4 and adiponectin produced by epicardial adipose tissue in cardiac structure and function: evidence of a paracrine effect. *Hormones (Athens).* 2023; 22 (2): 321-30. DOI: 10.1007/s42000-023-00447-5.
 38. Wan K., Zhao J., Deng Y., Chen X., Zhang Q., Zeng Z. et al. A genetic polymorphism in RBP4 is associated with coronary artery disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (12): 22309-19. DOI: 10.3390/ijms151222309.
 39. Liu T., Han C., Sun L., Ding Z., Shi F., Wang R. et al. Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2019; 30 (7): 528-35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000778.
 40. Li J., Huang X., Jiang Y., Luo F., Mao Z. Expression and clinical significance of serum retinol binding protein 4, superoxide dismutase and hypersensitive C-reactive protein in patients with acute ST-segment elevated myocardial infarction. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020; 32 (10): 1199-1202. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200113-00132.
 41. Si Y., Liu J., Han C., Wang R., Liu T., Sun L. The correlation of retinol-binding protein-4 and lipoprotein combine index with the prevalence and diagnosis of acute coronary syndrome. *Heart Vessels.* 2020; 35 (11): 1494-501. DOI: 10.1007/s00380-020-01627-8.
 42. Xu H., Ding Z., Chen J., Zhang Y., Shan W., Chen X. et al. Correlation between serum Dickkopf-1 (DKK1) levels and coronary artery stenosis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023; 33 (1): 168-76. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.10.007.
 43. Nar G., Sanlialp S.C., Nar R. Retinol binding protein 4 levels relate to the presence and severity of coronary artery disease. *J. Med. Biochem.* 2021; 40 (4): 384-9. DOI: 10.5937/jomb0-28846.
 44. Ye B., Zhao Q., Fan J., Li X., Shan C., Liu F. et al. RBP4-based Multimarker Score: A prognostic tool for adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol.*

- Metab.* 2023; 108 (12): 3111-21. DOI: 10.1210/clinem/dgad389.
45. Qian K., Yan X., Xu C., Fang Y., Ma M. Association between circulating retinol-binding protein 4 and adverse cardiovascular events in stable coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 829347. DOI: 10.3389/fcvm.2022.829347.
46. Wang Y., Zhou C., Yu T., Zhao F. Correlation between changes in serum RBP4, hs-CRP, and IL-27 levels and rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease. *J. Healthc. Eng.* 2021; 2021: 8476592. DOI: 10.1155/2021/8476592.
47. Majerczyk M., Choręza P., Mizia-Stec K., Bożentowicz-Wikarek M., Brzozowska A., Arabzada H. et al. Plasma level of retinol-binding protein 4, N-terminal proBNP and renal function in older patients hospitalized for heart failure. *Cardiorenal. Med.* 2018; 8 (3): 237-48. DOI: 10.1159/000489403.
48. Li X.Z., Zhang K.Z., Yan J.J., Wang L., Wang Y., Shen X.Y. et al. Serum retinol-binding protein 4 as a predictor of cardiovascular events in elderly patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (2): 542-50. DOI: 10.1002/ehf2.12591.
49. An Y., Wang Q., Wang H., Zhang N., Zhang F. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure. *Am. J. Transl. Res.* 2021; 13 (6): 6305-11.
50. Chavarria N., Kato T.S., Khan R., Chokshi A., Collado E., Akashi H. et al. Increased levels of retinol binding protein 4 in patients with advanced heart failure correct after hemodynamic improvement through ventricular assist device placement. *Circ. J.* 2012; 76 (9): 2148-52. DOI: 10.1253/circj. cj-12-0350.