

Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы

О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор; Корнеева О.Н. — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Палаткина Л.О. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) служат печальным финалом пациентов с морбидным ожирением. Одну из решающих ролей в развитии и прогрессировании ССЗ при ожирении отводят медиаторам, продуцируемым висцеральными адипоцитами, — адипокинам. В то же время продемонстрирована лучшая выживаемость при сердечной недостаточности у больных ожирением, что связывают с неоднозначными и парадоксальными эффектами различных адипокинов. В настоящее время активно ведется разработка лекарственных препаратов, воздействующих на кардиопротективные адипокины, пока результаты клинических исследований неоднозначны. Жировая ткань таит в себе множество нераскрытых тайн, и изучение роли адипокинов как в развитии, так и в профилактике ССЗ при ожирении чрезвычайно актуально и перспективно.

Ключевые слова: адипокины, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, лептин, адипонектин.

Adipokines and cardiovascular diseases: impact on pathogenesis and therapeutic perspectives

O.M. Drapkina, O.N. Korneeva, L.O. Palatkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are adverse outcomes in patients with morbid obesity. Visceral adipocytes secrete the bioactive substances — adipokines that could mediate CVD progression in obesity. At the same time the paradoxical effects of different adipokines could lead to better survival in obese patients with heart failure. Recent studies were focused on drugs that could influence cardioprotective adipokines, and the results of clinical research are controversial. The role of adipokines in CVD development and prevention seems to be a possible novel target for research and therapy.

Key words: adipokines, cardiovascular diseases, obesity, heart failure, leptin.

Статья поступила в редакцию: 26.04.11. и принята к печати: 27.05.11.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) давно вышли за рамки чисто медицинской проблемы, и их по праву можно назвать социально-экономической задачей современного общества. Россия лидирует по смертности от ССЗ, ее уровень составляет 903 случая на 100 тыс. населения, причем 40 % смертей приходится на трудоспособных лиц в возрасте 25–64 лет. Одним из причинных факторов высокой распространенности

ССЗ служит наблюдающаяся во всем мире эпидемия висцерального типа ожирения. По данным ВОЗ, 46,5 % российских мужчин и 51,7 % женщин обладают избыточным весом; ожирением страдают 9,6 % мужчин и 23,6 % женщин [1]. Именно сердечно-сосудистые осложнения являются печальным финалом пациентов с морбидным ожирением, обуславливая раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть.

Хроническая сердечная недостаточность и ожирение: закономерности и парадоксы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных ожирением служит ведущей причиной смерти. Имеются сведения о прямой зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и ХСН. По мере увеличения ИМТ на 1 кг/м² риск ХСН у мужчин возрастает на 5 %, а у женщин — на 7 %. Результаты исследования the Heart and Soul Study продемонстрировали значение именно абдоминального типа ожирения как независимого фактора риска ХСН, предиктора госпитализаций по поводу ХСН и рецидивов сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [2]. Аналогичные данные получены шведскими учеными: наличие абдоминального типа ожирения определяет развитие ХСН, а превышение объема талии (ОТ) на каждые 10 см ассоциируется с увеличением риска развития ХСН на 18 % [3].

Одну из решающих ролей в развитии и прогрессировании ХСН у больных абдоминальным ожирением в настоящее время отводят медиаторам, продуцируемым висцеральными адипоцитами [4]. В то же время эпидемиологические исследования выявили так называемый «парадокс ожирения» («obesity paradox»), установив, что у пациентов с ХСН по мере повышения ИМТ снижается смертность. Лучшая выживаемость регистрировалась у больных ХСН с ожирением и избыточной массой тела в сравнении с больными, имеющими более низкий ИМТ (рис.) [5].

Механизмы лучшей выживаемости больных с ожирением при ХСН не совсем ясны. Одним из объяснений этого феномена может быть то, что адипоциты, помимо

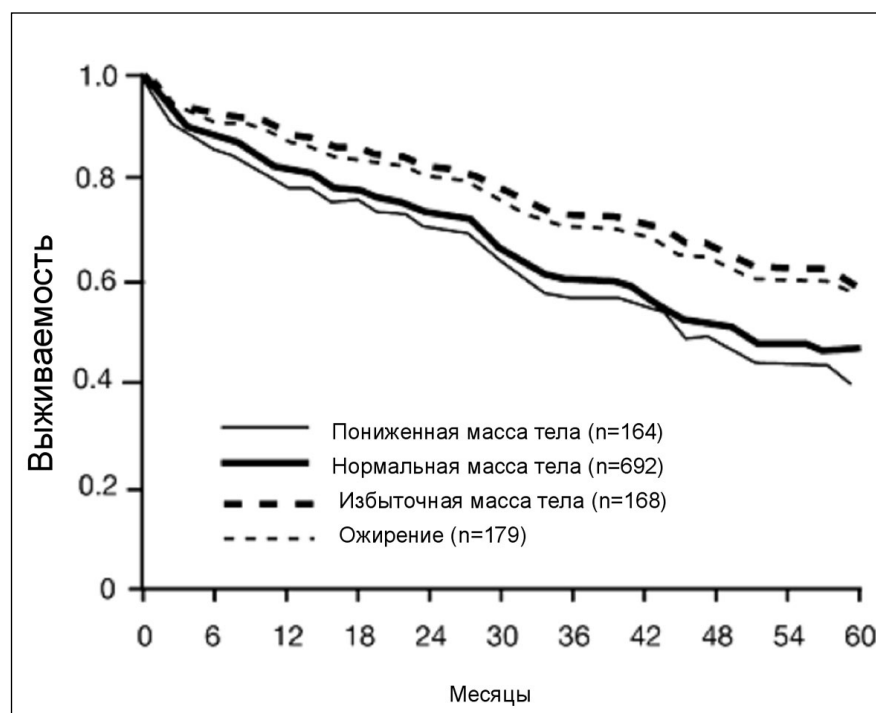
губительных для сердечной мышцы цитокинов, секретируют протективные в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему адипокины (адипонектин).

Интересно, что «парадокс ожирения» американские ученые выявили у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и ИБС. На протяжении двух лет отслеживалось возникновение смертельных случаев и развитие инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов у 22 576 пациентов с высоким артериальным давлением (АД) и ИБС. В сравнении с пациентами с нормальной массой тела, у больных с ожирением и избыточной массой тела на 24–32 % реже возникали случаи смерти, развитие ИМ и инсульта [6]. Напрашивается удивительный вывод, что ожирение, возможно, несет в себе защитный потенциал в отношении развития ССЗ.

Жировая ткань уже давно не рассматривается только как энергетическое депо. Новые данные представляют ее как эндокринный и паракринный орган, способный влиять на другие органы и системы. Эти свойства жировой ткани отличаются в зависимости от морфологии самих адипоцитов и их локализации. В отличие от подкожного жира, который составляет обычно 75 % от всей жировой ткани организма и является основным хранилищем липидов, висцеральный жир (мезентериальные адипоциты) гораздо более активен как эндокринный орган [4].

При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Именно поэтому ряд ученых считают патологическое ожирение хроническим системным воспалительным процессом [7].

Рисунок. Результаты 5-летней выживаемости 1203 больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от массы тела (по Horwich T.B. et al.) [5]: низкая выживаемость отмечается у пациентов с нормальной и низкой массой тела, лучшая выживаемость характерна для больных с ожирением и избыточной массой тела



Как адипоциты, так и макрофаги жировой ткани секретируют большое количество факторов с разнообразными эффектами. Эти факторы действуют аутокринно, паракринно или эндокринно, контролируя различные метаболические функции. Они участвуют в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин и другие), липидов (белок, переносящий эфиры холестерина), воспалении (фактор некроза опухоли-альфа [ФНО-альфа], интерлейкин-6), коагуляции (ингибитор активатора плазминогена-1), регуляции давления крови (ангиотензин II [АТ II], ангиотензиноген), пищевом поведении (лептин), а также влияют на метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышц, печени, мозга и сосудов [8].

Известно более 50 адипокинов. Они гетерогенны по структуре и выполняемым функциям.

Лептин

Лептин — один из наиболее изученных к настоящему времени адипокинов. Открытие этого гормона стало началом активного исследования жировой ткани как эндокринного органа. Лептин представляет собой гормон, продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме [9].

Исследователи полагают, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии.

Также была доказана способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов. Установлено, что лептин стимулирует активацию симпатoadренальной системы, а катехоламины в свою очередь подавляют продукцию лептина, однако при развитии метаболического синдрома (МС) эти взаимодействия нарушаются и отмечается повышенный уровень лептина в сочетании с хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем [10].

Известно, что лептин непосредственно активирует один из ключевых факторов тканевого фиброгенеза — трансформирующий фактор роста β (TGF β) — и вызывает увеличение числа рецепторов к нему на поверхности многих видов клеток, в том числе высокодифференцированных, но приобретающих при этом некоторые свойства фибробластов. Повышается скорость фиброза в сердечной мышце.

Уровень лептина коррелирует с количеством жировой массы. Отрицательный энергетический баланс организма, вызванный ограничением потребления пищи или голоданием, ведет к уменьшению концентрации лептина, тогда как положительный баланс, вызванный перееданием, повышает его уровень. Продукция лептина в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Состав потребляемой пищи (особенно

содержание в ней макро- и микроэлементов, например цинка) и различные гормональные факторы влияют на уровень лептина. Глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены стимулируют синтез и секрецию лептина адипоцитами. Курение, которое сопровождается развитием гиперadrenergического состояния, способствует снижению уровня лептина. В ряде исследований было показано, что некоторые цитокины, например, ФНО-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 снижают уровень лептина [11].

Недавние исследования показали, что гиперлептинемия ассоциирована с наличием коронарного атеросклероза [12]. Хроническое повышение концентрации лептина в крови больных ожирением может служить показателем предрасположенности к прогрессированию ССЗ у этих лиц.

Следует отметить, что лептин обладает способностью к стимуляции симпатической нервной системы (СНС) и повышению чувствительности к катехоламинам [13]. Помимо этого, лептин оказывает и другие сердечно-сосудистые эффекты. Лептин способствует агрегации тромбоцитов. Он способен увеличивать продукцию оксида азота, усиливать натрийурез, что может вызывать вазодилатирующий эффект [14].

В терапевтическом отношении интерес представляет воздействие лептина на активность циклической аденозинмонофосфат-зависимой киназы (цАМФ-киназы) [15]. Лептин усиливает окисление свободных жирных кислот при помощи повышения активности цАМФ-киназы. Активизация цАМФ-киназы приводит к снижению инсулинорезистентности [16].

Выяснено, что **Метформин** является выраженным активатором цАМФ-зависимой киназы, что объясняет его способность снижать инсулинорезистентность при метаболическом синдроме, сахарном диабете (СД) и ожирении [17].

Метформин является одним из препаратов выбора фармакотерапии ожирения. Он подавляет образование глюкозы в печени, и снижает гликемию натощак, и представляет собой один из основных препаратов выбора при сахароснижающей терапии СД типа 2. Кроме того, метформин повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, не влияя на его секрецию, а также воздействует на инсулиновый рецептор, повышая активность цАМФ-зависимой протеинкиназы. Действие метформина направлено на преодоление инсулинорезистентности на всех уровнях: в печени, в скелетной мускулатуре, в жировой ткани. Метформин обладает анорексигенным эффектом, что важно для больных СД с ожирением.

Становится очевидным идентичность точек приложения лептина и метформина. Наличие у метформина указанных эффектов может быть обусловлено его влиянием на систему обмена лептина.

Резистин

Резистин, один из недавно открытых адипокинов, секретируется как преадипоцитами, так и адипоцитами. Ряд исследователей отводят резистину достаточно весомую роль в формировании метаболических и сосудистых

нарушений в организме человека [12]. Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний. В качестве подтверждения данной гипотезы следует рассматривать тот факт, что пациенты с ранним развитием ИБС имели более высокий уровень резистина в плазме по сравнению с лицами с интактными коронарными артериями (по данным ангиографии) [10].

Висфатин

Недавно выделенный адипокин — висфатин — синтезируется преимущественно в висцеральной жировой ткани. Уровень висфатина возрастает пропорционально степени ожирения.

По механизму действия он является пре- β -клеточным специфическим фактором, обладающим инсулиномиметической активностью. Не исключено, что висфатин оказывает свое биологическое действие не только через специфические рецепторы, но и через инсулиновые рецепторы. Уровень висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелирует с ИМТ, ОТ и индексом инсулиновой резистентности [18].

Повышение продукции висфатина, зарегистрированное у лиц с нестабильными каротидными и коронарными атеросклеротическими бляшками, и существование отрицательной связи между уровнем висфатина плазмы и эндотелиальной функцией позволили предположить участие этого адипокина в развитии атеросклеротического поражения и дестабилизации атеросклеротической бляшки [12].

Апелин

Еще один недавно открытый адипокин — апелин — секретируется кроме жировой ткани и в других тканях: почках, мозге, сердце. Наибольшие секреция апелина и уровень его в плазме крови наблюдаются в случае ожирения, ассоциированного с гиперинсулинемией. Рассматривается его потенциальная роль в контроле секреции гипоталамических гормонов, гомеостаза жидкости и электролитов. Выделение апелина значительно снижается при голодании и увеличивается при переедании.

Апелин является одним из самых сильных из известных стимуляторов сокращения сердца и играет роль в обновлении сердечной ткани. Этот белок является периферическим вазодилататором, обладает мощным положительным инотропным воздействием на сократимость миокарда, влияет на водный гомеостаз и участвует в патогенезе сердечной недостаточности, уменьшая отрицательные эффекты АТ II [19].

Адипонектин

Адипонектин — гормон, синтезируемый исключительно жировой тканью и его экспрессия в подкожном жире выше, чем в висцеральном.

Экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при ожирении и/или абдоминальном распределении жировой ткани. Возникает своего рода

парадокс: чем более выражено ожирение и чем больше адипоцитов, тем меньше вырабатываемого ими адипонектина. Некоторые исследователи объясняют это наличием ингибиторов экспрессии и/или секреции адипонектина, продуцируемых жировой тканью. Доказано, что по крайней мере одним из таких ингибиторов является ФНО- α ; интерлейкин-6, глюкокортикоиды и катехоламины, повышение активности которых доказано при метаболическом синдроме, также снижают экспрессию адипонектина. Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани и индексу «объем талии/объем бедер» [10].

Недавние исследования показали, что уровень адипонектина снижен у людей с АГ. Низкий уровень адипонектина также связывают с патогенезом ИБС и с риском развития ИМ у этих больных. Концентрации адипонектина и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови коррелируют с клинико-ангиографическими показателями у пациентов с ИБС, особенно при наличии у них острого коронарного синдрома (ОКС) [20].

Адипонектин является антиатерогенным и противовоспалительным фактором. Эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия, угнетение адгезии моноцитов, снижение их фагоцитарной активности, ингибирование макрофаг-индуцированной выработки цитокинов, уменьшение накопления измененных липопротеинов в стенке сосудов, а также снижение экспрессии СРБ в жировой ткани человека. Кроме того, адипонектин уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота. Исходя из этих данных, становится очевидным, что гипoadипонектинемия является фактором риска нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что приводит к усилению процессов тромбообразования [21].

Адипонектин оказывает биологический эффект посредством связывания с рецепторами двух типов, активирование которых сопровождается снижением массы тела без уменьшения приема пищи, увеличением окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, а также снижением их уровня в сыворотке крови. Кроме того, наблюдается уменьшение содержания глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина, а также снижение содержания триглицеридов в мышцах и печени, что свидетельствует о повышении чувствительности тканей к инсулину и снижении инсулинорезистентности. Таким образом, гипoadипонектинемия может приводить к инсулинорезистентности и СД [18].

Содержание адипонектина в сыворотке крови имеет обратную корреляцию с триглицеридами, атерогенным индексом, аполипопротеинами АпоВ или АпоЕ и положительную корреляцию с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и уровнем АпоА-1 [18].

На основании этих наблюдений было сделано предположение, что адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает кардиопротективными эффектами.

Привлекательна идея создания лекарственного препарата, повышающего уровень адипонектина. Предпри-

нимались попытки широкого клинического внедрения препаратов, увеличивающих уровень адипонектина и воздействующих на эндоканнабиоидную систему, — блокаторов СВ1 эндоканнабиоидных рецепторов. Центральные рецепторы СВ1 обнаружены в головном мозге, периферические — в адипоцитах и желудочно-кишечном тракте. Блокада центральных СВ1 рецепторов, воздействуя на центр насыщения, приводит к снижению потребления пищи и уменьшению веса. Блокада СВ1 рецепторов на уровне жировой ткани увеличивает уровень адипонектина, снижает инсулинорезистентность, уменьшает уровень триглицеридов, гипергликемию, повышает ЛПВП. Также блокада СВ1 рецепторов способствует отказу от курения [22].

Первый представитель блокаторов СВ1 рецепторов — римонабант — продемонстрировал в исследовании RIO (Rimonabant In Obesity) обнадеживающие результаты не только в снижении выраженности ожирения (масса тела снизилась на 8,7–10 кг, ОТ уменьшился на 8,5 см за 1 год наблюдения), но и доказал свои преимущества в лечении дислипидемии при метаболическом синдроме и абдоминальном ожирении [23]. В группе римонабанта отмечалось повышение уровня ЛПВП на 23 % (8 % в группе плацебо), снижение уровня триглицеридов на 16 % (плацебо — 12 %) ($p < 0,001$), увеличение размеров липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), увеличение уровня адипонектина, снижение СРБ и глюкозы.

Оборотной стороной медали являются побочные эффекты блокады СВ1 рецепторов, что делает пока невозможным их применение в реальной клинической практике. К сожалению, данные препараты значительно повышают риск развития депрессий, вплоть до суицидальных попыток, что ограничивает их клиническое внедрение [24].

ФНО-альфа и интерлейкин-6

Некоторые исследователи доказали способность адипокинов абдоминальной жировой ткани — ФНО-альфа и интерлейкина-6 — непосредственно угнетать сократительную функцию миокарда [25].

При избыточной массе тела наблюдается увеличение синтеза и секреции адипоцитами ФНО-альфа. Этот цитокин играет значимую роль в патогенезе ожирения, способствует развитию инсулинорезистентности. ФНО-альфа стимулирует синтез интерлейкина-6 и лептина и снижает секрецию адипонектина.

Было доказано участие ФНО-альфа в патогенезе ССЗ. На сегодняшний день очевидно, что это участие складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов; 3) нарушения эндотелийзависимой дилатации артерий; 4) усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры.

ФНО-альфа обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда. Полагают, что действие ФНО-альфа на ремоделирование миокарда может быть связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих

разрушение фибриллярного коллагенового матрикса, и индукцией экспрессии рецепторов АТ II типа 1 на сердечных фибробластах [26].

Доказанным считается факт, что ФНО-альфа индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов при связывании с экспрессирующимися на поверхности клеток миокарда так называемыми рецепторами смерти и усиливает процессы оксидативного стресса в кардиомиоцитах [27].

Пропорционально нарастанию массы жировой ткани и инсулинорезистентности увеличивается концентрация интерлейкина-6, который является ауто- и паракринным регулятором функции адипоцитов. Его секреция в три раза выше в висцеральном жировом депо, чем в подкожном. Этот адипоцитокин оказывает прямое воздействие на метаболические процессы путем подавления чувствительности рецепторов инсулина, стимулируя липолиз и тормозя секрецию адипонектина. Интерлейкин-6 вызывает отрицательный инотропный эффект. Его продукция стимулируется интерлейкином-1 и ФНО-альфа. Интерлейкин-6 участвует в дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и регуляции острофазового ответа [28].

Данные цитокины могут стимулировать в гладкомышечных клетках экспрессию гена, вызывающего разрушение коллагена и разрыв фиброзной капсулы бляшки. Они повышают содержание в крови таких маркеров воспаления, как СРБ, активируют коагуляцию и ухудшают липидный профиль [29].

Заключение

Итак, с одной стороны медицинским миром абдоминальное ожирение признано предиктором развития ССЗ. С другой стороны, парадоксальны данные о снижении смертности по мере повышения ИМТ. Точные объяснения этому пока не найдены. Поэтому проблема изучения роли различных цитокинов жировой ткани в возникновении сердечно-сосудистых осложнений при ожирении чрезвычайно актуальна и перспективна. Исследовательская мысль не стоит на месте, разрабатываются препараты, воздействующие на кардиопротективные адипокины. Пока единственным эффективным и безопасным препаратом, влияющим через адипокины на регресс ожирения и инсулинорезистентности, может считаться метформин. На фоне его приема повышается инсулиночувствительность через изменение активности лептина и влияние на цАМФ-зависимую киназу.

Литература

1. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Профилактич. медицина. — 2010. — Т. 5. — С. 27–32.
2. Spies C., Farzaneh-Far R., Na B. et al. Relation of obesity to heart failure hospitalization and cardiovascular events in persons with stable coronary heart disease (from the Heart and Soul Study) // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 104, № 7. — P. 883–889.
3. Lahmann P.H., Lissner L., Gullberg B. et al. A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmo Diet and Cancer Study // Obes. Res. — 2002. — Vol. 10, № 5. — P. 316–369.

4. Wajchenberg B.L., Giannella-Neto D., da Silva M.E., Santos R.F. Depot specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome // *Horm. Metab. Res.* — 2002. — Vol. 34, № 11–12. — P. 616–621.
5. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., MacLellan W.R., Woo M.A., Tillisch J.H. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38, № 3. — P. 789–795.
6. Uretsky S., Messerli F., Bangalore S. et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120, № 10. — P. 863–870.
7. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112, № 12. — P. 1796–1808.
8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия // *Проблемы женского здоровья.* — 2008. — Т. 3, № 4. — С. 23–33.
9. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130, № 8. — P. 671–680.
10. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // *Внутр. медицина.* — 2009. — № 3. — С. 18–26.
11. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела // *Сердечная недостаточность.* — 2001. — Т. 2, № 3. — С. 17–25.
12. Wang Z., Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 1–18.
13. Haynes W.G., Sivitz W.I., Morgan D.A. et al. Sympathetic and cardiac actions of leptin // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 30, № 3, Pt. 2. — P. 619–623.
14. Kimura K., Tsuda K., Baba A. et al. Involvement of nitric oxide in endothelium dependent arterial relaxation by leptin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 273, № 2. — P. 745–749.
15. Vecchione C., Maffei A., Colella S. et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, № 1. — P. 168–173.
16. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy // *Curr. Pharm. Des.* — 2005. — Vol. 11, № 18. — P. 2279–2299.
17. Shan J., Nguyen T.B., Totary-Jain H. et al. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors // *PNAS.* — 2008. — Vol. 105, № 48. — P. 19006–19011.
18. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // *Коллоквиум эндокринология.* — 2010. — № 11. — С. 26–32.
19. Терещенко С.Н., Масенко В.П., Черкавская О.В. Апельин — новый белок-регулятор в сердечно-сосудистой системе // *Терапевт. арх.* — 2009. — Т. 81, № 9. — С. 68–72.
20. Пальцева Е.М., Родина А.В., Андреев Д.А. и др. Взаимосвязь уровней адипонектина и С-реактивного белка в крови при стабильном течении ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме // *Молекуляр. медицина.* — 2009. — № 4. — С. 33–37.
21. Розенсон Р.С. Влияние фенофибрата на адипонектин и воспалительные биомаркеры у пациентов с метаболическим синдромом // *Обзоры клинич. кардиологии.* — 2009. — № 19. — С. 47–50.
22. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2006. — Vol. 46. — P. 101–122.
23. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Russner S., for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9468. — P. 1389–1397.
24. Christensen R., Kristensen P.K., Bartels E.M., Bliddal H., Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370, № 9612. — P. 1706–1713.
25. Seta V., Shon K., Bozkurt B. et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis // *Cardiac Failure.* — 1996. — № 2. — P. 243–249.
26. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Юшук Е.Н., Школьник Е.Л., Серова М.К. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2006. — № 4. — С. 58–62.
27. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* — 2002. — Т. 2. — С. 87–91.
28. Hirano T., Fbira S., Taga T., Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6 // *Immunol. Today.* — 1990. — Vol. 11, № 12. — P. 443–449.
29. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // *Вестн. Санкт-Петерб. ун-та.* — Вып. 2. — 2008. — С. 47–54.