

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.3.1

Роль адипокинов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы

А. В. Карпушев, В. Б. Михайлова

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Карпушев Алексей Валерьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: akarpushev@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
11.10.19 и принята к печати 21.11.19.*

Резюме

Жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим сигнальные пептиды адипокины. Адипокины играют заметную роль в регуляции иммунной, эндокринной, нервной, выделительной систем организма. Дисбаланс адипокинов приводит к развитию хронического воспалительного состояния, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение как первопричина дисбаланса адипокинов является важнейшим фактором риска возникновения гипертензии, атеросклероза и инфаркта миокарда. Это обуславливает важность экспериментальных и клинических исследований биологии адипокинов для определения перспективных направлений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящий обзор сфокусирован на рассмотрении роли адипонектина, лептина, хемерина, оментина и висфатина в физиологических и патофизиологических процессах в сердечно-сосудистой системе.

Ключевые слова: адипокины, адипоциты, жировая ткань, ожирение, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Карпушев А. В., Михайлова В. Б. Роль адипокинов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):448–459. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-448-459

The role of adipokines in the regulation of cardiovascular function

A. V. Karpushev¹, V. B. Mikhailova²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexey V. Karpushev,
Almazov National Medical Research Centre,

2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.

E-mail: akarpushev@almazovcentre.ru

Received 11 October 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Adipose tissue is an endocrine organ secreting signal peptides adipokines. Adipokines play a significant role in the regulation of the immune, endocrine, nervous, excretory systems. Adipokine imbalance leads to chronic inflammation, metabolic and cardiovascular diseases. Obesity as the primary reason of the adipokine imbalance is the leading risk factor of hypertension, atherosclerosis and coronary artery disease. Thus, experimental and clinical studies of adipokine biology are essential for the development of the novel therapeutic approaches for the management of cardiometabolic diseases. This review focuses on the role of adiponectin, leptin, chemerin, omentin and visfatin in physiological and pathophysiological processes in the cardiovascular system.

Key words: adipokines, adipocytes, adipose tissue, obesity, cardiovascular system

For citation: Karpushev AV, Mikhailova VB. The role of adipokines in the regulation of cardiovascular function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;2(5):448–459. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-448-459

Введение

Жировая ткань традиционно рассматривалась как энергетическое депо организма, пассивный резервуар для накопления энергии в химических связях молекул липидов. Однако еще в 1987 году жировая ткань была определена как орган метаболизма половых стероидов [1] и выработки адипсина, эндокринного фактора, секреция которого значительно подавляется при ожирении грызунов [2]. Последующие идентификация и исследование лептина в 1994 году утвердили представления о жировой ткани как об эндокринном органе [3]. В настоящее время известно, что жировая ткань экспрессирует и секретирует множество биологически активных пептидов, известных как адипокины, которые действуют как на локальном (аутокринном/паракринном), так и системном (эндокринном) уровнях. К адипокинам принадлежат такие белки, как адипонектин, лептин, резистин, адипсин, хе-

мерин, оментин, васпин, висфатин, липин, фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- α) и другие. В дополнение к этим эфферентным сигнальным молекулам жировая ткань экспрессирует многочисленные рецепторы, которые позволяют ей реагировать на афферентные гормональные сигналы, а также сигналы центральной нервной системы. Таким образом, жировая ткань является активным компонентом нейро-эндокринной регуляторной системы.

Адипокины обладают провоспалительной либо противовоспалительной активностью, и их баланс имеет решающее значение для поддержания системного гомеостаза. Уровень экспрессии и секреции адипокинов зависит от источника (подкожная или висцеральная жировая ткань) и количества жировой ткани. Например, избыток висцерального жира при ожирении сдвигает баланс адипокинов в провоспалительную часть спектра, что вызывает метаболи-

ческие нарушения и приводит к непереносимости глюкозы, инсулинорезистентности и сахарному диабету 2-го типа (СД 2-го типа). Мишенями адипокинов могут быть ткани и органы сердечно-сосудистой системы, а эффекты при этом могут иметь как косвенный характер, через метаболические заболевания, такие как СД 2-го типа, так и прямой с непосредственным воздействием на кардиомиоциты, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов.

Адипонектин

В середине 1990-х годов четыре исследовательские группы независимо друг от друга идентифицировали специфичный для жировой ткани секретлируемый белок адипонектин [4–7]. По этой причине адипонектин может иметь различные наименования: ACRP30 (adipocyte complement-related protein 30 кДа), ADIPOQ, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) и GBP28 (gelatin binding protein 28 кДа). Помимо адипоцитов жировой ткани, источником секреции адипонектина могут выступать скелетная мускулатура, миокард, печень или костный мозг [8]. Кроме того, показана секреция адипонектина эпителием млечных желез [9].

Адипонектин представляет собой полипептид из 244 аминокислот и синтезируется как мономер, затем претерпевает посттрансляционную модификацию, образуя комплексы с более высокой молекулярной массой. Циркулирующий в крови человека адипонектин может находиться в трех различных формах [10, 11]. Низкомолекулярная (LMW) форма адипонектина является тримером, состоящим из полноразмерных белков. Дальнейшая олигомеризация LMW адипонектина реализуется в образовании высокомолекулярной (HMW) формы, в то время как протеолитическое расщепление LMW адипонектина лейкоцитарной эластазой, секретлируемой активированными моноцитами или нейтрофилами, дает глобулярную форму [10]. В настоящее время предполагается, что HMW форма является наиболее значимой клинически [12].

Концентрация адипонектина в сыворотке человека колеблется от 3 до 30 мкг/мл, примерно в 2–3 раза выше у женщин, чем у мужчин [13]. Эта концентрация намного превосходит таковые других адипокинов (например, нанограммы на миллилитр для лептина). Лица с ожирением и СД 2-го типа имеют более низкую концентрацию адипонектина в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми [14, 15]. Р. Medina-Bravo и соавторы (2011) показали, что концентрация адипонектина обратно пропорционально связана со степенью висцерального ожирения у детей и подростков, независимо от пубертатной стадии, и это может привести к наруше-

нию метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистым заболеваниям [16]. Низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [17], артериальной гипертензией (АГ) [18] и гипертрофией левого желудочка [19], а также связаны с высоким риском возникновения инфаркта миокарда [20]. Корреляция уровня адипонектина в грудном молоке с индексом массы тела (ИМТ) остается спорным вопросом [21, 22].

Было показано, что адипонектин обладает васкулопротективными и ангиогенными свойствами. Исследования на мышах с дефицитом адипонектина показали, что адипонектин способствует ревазуляризации при ишемии конечностей [23, 24] и защищает от повреждений при церебральной ишемии и реперфузии [25]. У мышей с дефицитом адипонектина также показано развитие АГ [26] и нарушения эндотелийзависимой вазодилатации [27]. Было высказано предположение, что снижение секреции адипонектина приводит к резистентности к инсулину [28, 29], и некоторые исследования показали связь между концентрацией адипонектина в плазме и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30]. Кроме того, в зрелом возрасте низкий уровень адипонектина связан с повышением активности симпатической нервной системы [29]. Наконец, некоторые исследования показали, что гиперэкспрессия адипонектина ингибирует образование атеросклеротических бляшек, тогда как дефицит адипонектина приводит к усилению развития атеросклероза [31–33]. Один из механизмов действия адипонектина заключается в увеличении синтеза оксида азота (II) NO с помощью 5' АМФ-активируемой протеинкиназы АМПК (AMP activated protein kinase)-зависимой активации эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) или синтазы оксида азота 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3) [34–36]. Кроме того, адипонектин индуцирует экспрессию простагландина PGI₂ (prostaglandin I₂), обладающего вазодилататорным свойством [37], и препятствует TNF- α -индуцированной активации эндотелиальных клеток [38, 39]. Также было показано, что адипонектин подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов путем ингибирования фактора роста тромбоцитов PDGF-BB (platelet-derived growth factor) [40] и способствует дифференцировке миоцитов посредством супрессии сигнального комплекса mTORC1 и транскрипционного фактора FoxO4 [41].

Различные исследования продемонстрировали прямое действие адипонектина на сердце. Адипонектин ингибирует развитие гипертрофии миокар-

да, вызванной действием ангиотензина II или АГ, посредством активации в кардиомиоцитах АМРК-зависимого сигнального пути [23, 42]. Адипонектин оказывает протективное действие на миокард при ишемии и реперфузии [43, 44], а также в моделях систолической и диастолической сердечной недостаточности [45, 46].

AdipoR1 и AdipoR2 признаны в качестве основных клеточных рецепторов адипонектина, ответственных за его метаболические эффекты [47, 48]. AdipoR1, рецептор глобулярной формы адипонектина, в основном экспрессируется в скелетных мышцах, AdipoR2, рецептор полноразмерного адипонектина, экспрессируется в печени [47]. Кроме того, AdipoR1 и AdipoR2 экспрессируются в клетках поджелудочной железы, эндотелиальных, гладкомышечных клетках и атеросклеротических бляшках. Третий тип AdipoR3, специфичный для HMW формы адипонектина, был обнаружен в клетках эндотелия и гладких мышц [15]. Недавно было показано, что Т-кадгерин, адипонектин-связывающий белок [49], имеет большое значение для кардиопротективных и ангиогенных эффектов адипонектина [50, 51]. Т-кадгерин представлен в кардиомиоцитах, скелетных мышцах и сосудистой ткани [52], где локализуется совместно с адипонектином [50, 51]. Мыши с дефицитом Т-кадгерина демонстрируют фенотип, сходный с таковым у мышей с дефицитом адипонектина в экспериментальных моделях хронического и острого повреждения сердца [50] или хронической ишемии конечностей [51], что свидетельствует о роли Т-кадгерина в опосредовании эффектов адипонектина в сердечно-сосудистой системе. Было показано, что адипонектин отсутствует в клетках сердца, эндотелии сосудов и скелетных мышцах у мышей с дефицитом Т-кадгерина [50, 51, 53]. Кроме того, у таких мышей значительно повышен уровень адипонектина в сыворотке крови, подтверждая нарушение доставки адипонектина в ткани и органы сердечно-сосудистой системы.

Лептин

Лептин (от греч. leptos, что означает «тонкий») представляет собой полипептид массой 16 кДа, содержащий 167 аминокислот со структурной гомологией с цитокинами. Главным источником лептина являются адипоциты, секретирующие адипокин в прямой пропорции к массе жировой ткани [54, 55]. Концентрация лептина у человека в сыворотке составляет примерно 1–10 нг/мл. Основной функцией лептина является регуляция пищевого поведения, следовательно, поддержание массы тела [3]. Лептин подавляет голод, уменьшает потребление пищи и усиливает обмен веществ. Мыши с дефи-

цитом лептина демонстрируют гиперфагию, ожирение и инсулинорезистентность. Восстановление содержания лептина вызывает обратное развитие этих фенотипов [56].

В отличие от адипонектина, уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ и степенью ожирения [57, 58]. Несмотря на то, что концентрация циркулирующего лептина очень высока при ожирении, лептин не может эффективно блокировать увеличение массы тела вследствие развития резистентности к лептину. Секреция лептина и активация его рецепторов способствуют экспрессии ингибитора цитокин-зависимых сигнальных каскадов SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3), который в свою очередь подавляет лептин-зависимую передачу сигналов [59]. Существуют очень редкие случаи врожденного дефицита лептина у людей, у которых введение экзогенного лептина приводит к снижению ожирения [60].

В литературе описаны некоторые кардиопротективные эффекты лептина, например, уменьшение степени повреждений при инфаркте миокарда и после ишемии/реперфузии [61]. Тем не менее большинство авторов считают лептин одним из патогенных факторов для сердечно-сосудистой системы. Гиперлептинемия в общей популяции ассоциирована с развитием атеросклероза, АГ и метаболическим синдромом [62]. Эффекты лептина опосредуются активацией симпатической нервной системы, развитием инсулинорезистентности, стимуляцией агрегации тромбоцитов и провоспалительными реакциями.

Хроническое внутривенное введение лептина увеличивает частоту сердечных сокращений и среднее артериальное давление [63] путем активации симпатической нервной системы и увеличения высвобождения катехоламинов [64]. Повышенный уровень лептина регистрируется при инфаркте миокарда и инсульте независимо от традиционных факторов риска или ожирения [64] и связан с кальцификацией коронарных артерий [65]. В экспериментах на мышах было показано, что повышение уровня лептина усиливает развитие атеросклероза путем активации моноцитов [66]. В других случаях было установлено, что у женщин при постменопаузе лептин как атерогенный фактор усиливает окислительный стресс [67] и стимулирует секрецию таких атерогенных цитокинов, как TNF- α , интерлейкин 6 (IL-6) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [68, 69].

Уровень циркулирующего лептина увеличивается после инфаркта миокарда [70] и у пациентов с сердечной недостаточностью независимо от массы тела [71]. У мышей с дефицитом лептина разви-

вается гипертрофия миокарда [72], увеличивается смертность в модели вирусного миокардита [73] и усиливается ремоделирование сердца, вызванное хронической ишемией [74]. Дефицит рецептора лептина также приводит к снижению вызванной ишемией ревазуляризации, что связано с нарушением индукции факторов регуляции ангиогенеза в ишемической ткани [75]. Наблюдаемые фенотипические изменения обратимы при восстановлении уровня лептина. Тем не менее трудно определить, имеет ли прямое влияние истощение или восполнение лептина на эти изменения в сердечно-сосудистой функции, потому что модуляция уровня лептина также влияет на пищевое поведение, массу жировой ткани и многочисленные системные метаболические характеристики.

Хемерин

В 1997 году хемерин был идентифицирован как тазаротен-индуцированный ген 2 (tazarotene-induced gene 2, TIG2) в качестве ретиноидного гена-ответчика в коже человека [76]. Хемерин является лигандом рецептора ChemoR23 (Chemerin Receptor 23), также известного как хемокин-подобный рецептор 1 (Chemokine like receptor 1, CMKLR1), впервые был идентифицирован в 2003 году в дендритных клетках и макрофагах [77], и только в 2007 году было показано, что жировая ткань является основным источником хемерина [78–80]. Высокая экспрессия хемерина в адипоцитах была продемонстрирована у мышей на высокожировой диете [78]. Активность хемерина регистрируется на стадии дифференцировки адипоцитов и повышается в ответ на стимулированное инсулином поглощение глюкозы адипоцитами [81]. В исследованиях на выборке пациентов с ожирением было показано, что уровень хемерина плазмы крови возрастает при повышении ИМТ, артериального давления и концентрации триглицеридов крови [82].

Ген TIG2 транслируется как полипептид из 163 аминокислот, затем секретируется в виде 143 аминокислотного белка массой 18 кДа. Внеклеточная сериновая протеаза в плазме крови отщепляет C-концевую часть белка с образованием активной формы массой 16 кДа [83, 84]. Хемерин и мРНК его рецептора обнаруживаются почти во всех тканях и органах у мышей, но наибольший уровень экспрессии наблюдается в жировой ткани [80]. В отличие от некоторых других адипокинов (адипонектина и лептина), экспрессия хемерина не зависит от пола или нарушения углеводного обмена [85, 86]. Хемерин стимулирует внутриклеточное высвобождение кальция и фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточными сигналами ERK-1/2

(extracellular signal-regulated kinase), ингибирует накопление цАМФ, связываясь с гетеротримерными G-белками, и вызывает миграцию клеток [77]. Хемерин стимулирует ангиогенез и его потенциал сравним с таковым для VEGF [87].

Существуют свидетельства участия хемерина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. R. Hart и D. R. Greaves (2010) показали, что хемерин способствует развитию воспаления в атеросклеротических бляшках сосудов, рекрутируя макрофаги в пораженные участки [88]. Показана положительная корреляция между экспрессией хемерина в периаортальной и перикоронарной жировой ткани и аортальным и коронарным атеросклерозом [89]. Было установлено, что экспрессия мРНК и белка хемерина значительно выше в эпикардальной жировой ткани пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой [90]. M. Becker и соавторы (2010) показали, что гиперэкспрессия хемерина у мышей с нокаутным геном рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышает уровень глюкозы в сыворотке и индуцирует резистентность к инсулину в скелетных мышцах, но без изменения массы тела, уровня липидов в крови или степени атеросклеротических поражений [91]. Исследования, проведенные на выборке пациентов со стенозом коронарной артерии, показали значительную корреляцию между уровнем хемерина, кардиометаболическими факторами риска и степенью ИБС [92]. Хемерин положительно коррелирует с дисфункцией эндотелия, включая изменение экспрессии адгезионных белков и увеличение толщины каротидных сосудов [93]. С другой стороны, полученные данные свидетельствуют о том, что сывороточный хемерин не является независимым фактором риска развития ИБС [92]. H. J. Yoo с соавторами (2011) выявили, что уровень циркулирующего хемерина положительно коррелирует с ИМТ, окружностью талии, уровнем ЛПНП, триглицеридов, C-реактивного белка (C-reactive protein, CRP) и скоростью распространения пульсовой волны, но не с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии [94].

Оментин

Оментин был впервые выявлен в кишечнике, в клетках Панета и первоначально назван интеллектином [95] или интестинальным рецептором лактоферрина [96]. Также адипокин был обнаружен в эндотелиальных клетках и назван эндотелиальным лактином [97]. В 2005 году A. Schäffler и соавторы (2005) показали, что есть 100-процентная гомология между аминокислотной последовательностью оментина и интеллектина [98]. В 2006 году оментин был представлен как новый секреторный белок, специ-

фичный для жировой ткани, участвующий в регуляции инсулина [99]. Оментин кодируется двумя генами, известными как omentin-1 и omentin-2, причем первый является основной циркулирующей формой [100].

Оментин является гидрофильным белком из 313 аминокислот с молекулярной массой 35 кДа. Омментин экспрессируется висцеральной, но не подкожной жировой тканью и специфически секретируется клетками сосудисто-стромальной фракции, но не адипоцитами [99, 101]. Концентрация оментина в сыворотке варьирует в зависимости от степени ожирения [102], у женщин выше, чем у мужчин, положительно коррелирует с концентрацией адипонектина и липопротеинов высокой плотности и отрицательно с ИМТ и содержанием лептина [103]. Экспрессия оментина на уровне белка и мРНК в жировой ткани снижаются при ожирении и СД 2-го типа [103–106]. Вызванная низкокалорийной диетой потеря массы тела повышает уровень циркулирующего оментина и увеличивает чувствительность к инсулину [106]. Омментин также экспрессируется эпикардальной жировой тканью, что объясняет роль этого адипокина в атерогенезе коронарных сосудов [101].

Н. Yamawaki и соавторы (2010) показали, что предварительная обработка оментинем изолированной аорты или брыжеечной артерии крысы ингибировала сокращение сосудов и индуцировала эндотелийзависимую релаксацию, NO-опосредованную при фосфорилировании аминокислотного остатка Ser1177 фермента NOS3 [107]. Предполагается, что уменьшение концентрации циркулирующего оментина при избыточной жировой массе может являться фактором развития АГ, ассоциированной с ожирением [108]. С другой стороны, S. Maquama и соавторы (2012) продемонстрировали, что оментин способствует ревазуляризации и поддержанию функциональной активности эндотелия путем стимуляции Akt/eNOS-зависимого сигнального пути [109]. Показано, что оментин обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя TNF- и CRP-индуцированное воспаление эндотелия сосудов [110, 111]. R. Liu и соавторы (2011) обнаружили, что уровень циркулирующего оментина ниже у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с контролем и у пациентов с метаболическим синдромом и атеросклерозом по сравнению с пациентами с метаболическим синдромом без атеросклероза [112].

Висфатин

Висфатин был впервые идентифицирован в 1994 году и назван пре-В клеточным колониестимулирующим фактором PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor), так как секретируется активированными лимфоцитами и стимулирует выделение цитокинов при хронических и острых воспалительных заболеваниях: ревматоидном артрите, воспалениях кишечника, повреждении легких при сепсисе [113–117]. В 2002 году висфатин был назван никотинамидфосфорибозилтрансферазой, так как было установлено, что имеет фосфорибозилтрансферазную активность, посредством которой модулирует биосинтез никотинамидадениндинуклеотида (НАД) [118, 119]. В 2005 году белок был идентифицирован как новый адипокин, выделенный из жировой ткани и названный висфатином за его высокий уровень экспрессии в висцеральной жировой ткани [120]. Висфатин представляет собой белок массой 52 кДа, экспрессируемый в костном мозге, печени, мышцах, легких, почках, плаценте и в жировой ткани [117, 121]. Ген висфатина кодирует полипептид из 491 аминокислоты с тремя альтернативными вариантами сплайсинга [113]. Висфатин секретируется главным образом клетками сосудисто-стромальной фракции жировой ткани человека [122].

Исследования показали, что уровень висфатина в плазме крови повышен у пациентов с ожирением [123, 124] и СД [125–127], но снижается после потери массы тела из-за желудочного бандажа [128] или упражнений [126]. С другой стороны, имеются сведения о снижении уровня висфатина в плазме при гестационном диабете [129], ожирении [130] или потере массы тела после гастропластической операции [131]. Противоречивые данные могут быть обусловлены использованием различных методов измерения концентрации висфатина (радиоиммунный или иммуноферментный анализ) и циркадными изменениями секреции адипокина [132].

Висфатин активирует Akt-, ERK-1/2-и AMPK-зависимые сигнальные пути [120], причем транскрипция PBEF1 усиливается гипоксияиндуцируемым фактором (hypoxia-inducible factor, HIF) в ответ на развитие гипоксии при ишемии миокарда [133, 134]. Висфатин ингибирует апоптотическую гибель нейтрофилов при воспалении и сепсисе [113] и подавляет апоптоз гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [135]. Активируя синтез НАД, висфатин усиливает энергетический обмен и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, что повышает устойчивость миокарда к ишемическим повреждениям [136]. В исследованиях с введением мышам экзогенного висфатина было показано уменьшение на 41% размера пораженных инфарктом участков миокарда [137].

Эти данные особенно важны, так как эффект был продемонстрирован при введении висфатина перед реперфузией миокарда, что предполагает потенциальную фармакологическую терапию для пациентов с острым инфарктом миокарда [137]. В дополнение к кардиопротективным эффектам было показано, что висфатин обладает определенным влиянием на сосудистую стенку. Хроническое воздействие висфатином стимулирует ангиогенез в эндотелиальных клетках как *in vivo*, так и *ex vivo*, что рассматривается в качестве предполагаемого механизма неоваскуляризации атеросклеротических бляшек или жировой ткани при наличии ожирения [138]. Однако имеются доказательства того, что хроническая экспрессия висфатина способствует накоплению липидов и атерогенезу. Недавно было обнаружено, что экспрессия PBEF1 активируется в макрофагах, полученных из атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда [139], тогда как подавление экспрессии PBEF1 увеличивает накопление липидов в макрофагах и трансформирует последние в ксантомные или пенные клетки (foam cells) [140]. S. G. Spiroglou и соавторы (2010) исследовали экспрессию висфатина в периаортальной и эпикардальной жировой ткани человека и обнаружили положительную связь с аортальным и коронарным атеросклерозом [89].

Заключение

Многочисленные научные исследования последних десятилетий показали, что жировая ткань, продуцируя широкий спектр регуляторных сигнальных пептидов под общим названием адипокины, является самым большим эндокринным органом. Клинические данные, полученные от пациентов и в экспериментальных моделях на животных, свидетельствуют, что существует тесная связь между динамикой жировой ткани, уровнем циркулирующих в крови адипокинов и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адипокины играют роль медиаторов в кардиометаболических взаимоотношениях. Дисбаланс адипокинов приводит к развитию хронического воспалительного состояния, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, ожирение как первопричина дисбаланса адипокинов является важнейшим фактором риска возникновения АГ, атеросклероза и инфаркта миокарда. В связи с этим экспериментальные и клинические исследования биологии адипокинов имеют большое значение для определения перспективных направлений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование / Financial support

Работа была выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019). / The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for the Governmental Support of the Leading Scientific Schools of the Russian Federation НШ-5508.2018.7 (agreement № 075-15-2019-161 dated from 23.05.2019).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(1Suppl):277–282. doi:10.1093/ajcn/45.1.277
2. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 1987;237(4813):405–408. doi:10.1126/science.3299706
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425–432. doi:10.1038/372425a0
4. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10697–10703. doi:10.1074/jbc.271.18.10697
5. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286–289. doi:10.1006/bbrc.1996.0587
6. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996;120(4):803–812. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021483
7. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746–26749. doi:10.1074/jbc.270.45.26746. PMID:7592907
8. Katira A, Tan PH. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer Biol Med.* 2016;13(1):101–119. doi:10.20892/j.issn.2095–3941.2015.0092. PMID:27144066
9. Fields DA, Schneider CR, Pavela G. A narrative review of the associations between six bioactive components in breastmilk and infant adiposity. *Obesity.* 2016;24:1213–1221. doi:10.1002/oby.21519. PMID: 27151491
10. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003;278(41):40352–40363. doi:10.1074/jbc.M300365200
11. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(4):2005–2010. doi:10.1073/pnas.041591798
12. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626

13. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003;52(2):268–276. doi:10.2337/diabetes.52.2.268
14. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79–83. doi:10.1006/bbrc.1999.0255
15. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941–946. doi:10.1038/90984
16. Medina-Bravo P, Meza-Santibanez R, Rosas-Fernandez P, Galvan-Duarte R, Saucedo-Garcia R, Velazquez-Lopez L et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. *Arch Med Res*. 2011;42(2):115–121. doi:10.1016/j.arcmed.2011.03.002
17. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623–629. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618918
18. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318–1323. doi:10.1161/01.HYP.0000129281.03801.4b
19. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press*. 2004;13(4):236–242.
20. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J Am Med Assoc*. 2004;291(4):1730–1737. doi:10.1001/jama.291.14.1730
21. Andreas NJ, Hyde MJ, Gale C, Parkinson JR, Jeffries S, Holmes E. Effect of maternal body mass index on hormones in breast milk: A systematic review. *PLoS ONE*. 2014;9:e115043. doi:10.1371/journal.pone.0115043
22. Chan D, Goruk S, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE. Adiponectin; leptin and insulin in breast milk: Associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. *Int J Obes*. 2018;42:36–43. doi:10.1038/ijo.2017.189
23. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem*. 2004;279(27):28670–28674. doi:10.1074/jbc.M402558200
24. Kondo M, Shibata R, Miura R, Shimano M, Kondo K, Li P et al. Caloric restriction stimulates revascularization in response to ischemia via adiponectin-mediated activation of endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2009;284(3):1718–1724. doi:10.1074/jbc.M805301200
25. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. *Circulation*. 2008;117(2):216–223. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725044
26. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;47(6):1108–1116. doi:10.1161/01.HYP.0000222368.43759.a1
27. Li R, Wang WQ, Zhang H, Yang X, Fan Q, Christopher TA et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(6):1703–1708. doi:10.1152/ajpendo.00462.2007
28. Serafi AS. Adipocytokines in blood pressure variations and hypertension: An overview. *Int J Biol Biotech*. 2018;15:1–12.
29. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364–376. doi:10.1038/nrendo.2014.44
30. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, Israili ZH, Faria J, Fidilio E et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(8):463. doi:10.1007/s11906-014-0463-7
31. Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK et al. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis. *Circ Res*. 2008;102(2):218–225. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.164988
32. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002;106(22):2767–2770. doi:10.1161/01.cir.0000042707.50032.19
33. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003;278(4):2461–2468. doi:10.1074/jbc.M209033200
34. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279(2):1304–1309. doi:10.1074/jbc.M310389200
35. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278(45):45021–45026. doi:10.1074/jbc.M307878200
36. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res*. 2004;94(4):e27–e31. doi:10.1161/01.RES.0000119921.86460.37
37. Ohashi K, Ouchi N, Sato K, Higuchi A, Ishikawa TO, Herschman HR et al. Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. *Mol Cell Biol*. 2009;29(13):3487–3499. doi:10.1128/MCB.00126–09
38. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473–2476. doi:10.1161/01.cir.100.25.2473
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296–1301. doi:10.1161/01.cir.102.11.1296
40. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105(24):2893–2898. doi:10.1161/01.cir.0000018622.84402.ff
41. Ding M, Xie Y, Wagner RJ, Jin Y, Carrao AC, Liu LS et al. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1403–1410. doi:10.1161/ATVBAHA.110.216804
42. Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose

- metabolism. *Cardiovasc Res.* 2005;67(4):705–713. doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.018
43. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitritative stress. *Circulation.* 2007;115 (11):1408–1416. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941
44. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005;11(10):1096–1103. doi:10.1038/nm1295
45. Sam F, Duhaney TA, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sonoromani S et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure. *Endocrinology.* 2010;151(1):322–331. doi:10.1210/en.2009-0806
46. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(6):1065–1074. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.03.808
47. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762–769. doi:10.1038/nature01705
48. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 2007;13(3):332–339. doi:10.1038/nm1557
49. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(28):10308–10313. doi:10.1073/pnas.0403382101
50. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(12):4342–4352. doi:10.1172/JCI43464
51. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem.* 2013;288(34):24886–24897. doi:10.1074/jbc.M113.454835
52. Ivanov D, Philippova M, Antropova J, Gubaeva F, Iljinskaya O, Tararak E et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature. *Histochem Cell Biol.* 2001;115(3):231–242.
53. Hebbard LW, Garlatti M, Young LJ, Cardiff RD, Oshima RG, Ranscht B. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. *Cancer Res.* 2008;68(5):1407–1416. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2953
54. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004;145(5):2273–2282. doi:10.1210/en.2003-1336
55. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697–738. doi:10.1210/edrv.21.6.0415
56. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev.* 1998;56(2Pt2):s38–s46. Discussion s54–75. doi:10.1111/j.1753-4887.1998.tb01685.x
57. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1(11):1155–1161. doi:10.1038/nm1195-1155
58. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763–770. doi:10.1038/27376
59. Howard JK, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(9):365–371. doi:10.1016/j.tem.2006.09.007
60. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341(12):879–884. doi:10.1056/NEJM199909163411204
61. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc Res.* 2008;79(2):279–286. doi:10.1093/cvr/cvn115
62. Mattu HS, Rande HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol.* 2013;216(1):T17–36. doi:10.1530/JOE-12-0232
63. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension.* 1998;31(1Pt2):409–414. doi:10.1161/01.hyp.31.1.409
64. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Tsuji T, Hayase M et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes.* 1999;48(9):1787–1793. doi:10.2337/diabetes.48.9.1787
65. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234–239. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.088
66. Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(5):C1481–C1488. doi:10.1152/ajpcell.00062.2007
67. Porreca E, DiFebbo C, Moretta V, Angelini A, Guglielmi MD, Di Nisio M et al. Circulating leptin is associated with oxidized LDL in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2004;175(1):139–143. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.010
68. Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54(4):469–487.
69. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):47–60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003
70. Fujimaki S, Kanda T, Fujita K, Tamura J, Kobayashi I. The significance of measuring plasma leptin in acute myocardial infarction. *J Int Med Res.* 2001;29(2):108–113. doi:10.1177/147323000102900207
71. Schulze PC, Biolo A, Gopal D, Shahzad K, Balog J, Fish M et al. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(12):1004–1011. doi:10.1016/j.cardfail.2011.08.010
72. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation.* 2003;108(6):754–759. doi:10.1161/01.CIR.0000083716.82622.FD
73. Kanda T, Takahashi T, Kudo S, Takeda T, Tsugawa H, Takekoshi N. Leptin deficiency enhances myocardial necrosis and lethality in a murine model of viral myocarditis. *Life Sci.* 2004;75(12):1435–1447. doi:10.1016/j.lfs.2004.03.012
74. McGaffin KR, Zou B, McTiernan CF, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):313–324. doi:10.1093/cvr/cvp071
75. Schiekofer S, Galasso G, Sato K, Kraus BJ, Walsh K. Impaired revascularization in a mouse model of type 2 diabetes is associated with dysregulation of a complex angiogenic-regulatory

- network. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1603–1609. doi:10.1161/01.ATV.0000171994.89106.ca
76. Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(2Pt3): S18–24.
77. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med.* 2003;198(7):977–985. doi:10.1084/jem.20030382
78. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007;148(10):4687–4694. doi:10.1210/en.2007-0175
79. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem.* 2007;282(38):28175–28188. doi:10.1074/jbc.M700793200
80. Roh SG, Song SH, Choi K, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M et al. Chemerin — a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362(4):1013–1018. doi:10.1016/j.bbrc.2007.08.104
81. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2008;582(5):573–578. doi:10.1016/j.febslet.2008.01.023
82. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2892–2896. doi:10.1210/jc.2009-2374
83. Zabel BA, Ohyama T, Zuniga L, Kim JY, Johnston B, Allen SJ et al. Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF-beta and TLR ligands. *Exp Hematol.* 2006;34(8):1106–1114. doi:10.1016/j.exphem.2006.03.011
84. Wittamer V, Bondue B, Guillaubert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol.* 2005;175(5):487–493. doi:10.4049/jimmunol.175.1.487
85. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(4):630–637. doi:10.1002/ibd.21091
86. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population — a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(2):217–221.
87. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2476–2485. doi:10.1210/jc.2010-0042
88. Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol.* 2010;185(6):3728–3739. doi:10.4049/jimmunol.0902154
89. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(2):115–130. doi:10.5551/jat.1735
90. Gao X, Mi S, Zhang F, Gong F, Lai Y, Gao F et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:87. doi:10.1186/1475-2840-10-87
91. Becker M, Rabe K, Lebherz C, Zugwurst J, Goke B, Parhofer KG et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes.* 2010;59(11):2898–2903. doi:10.2337/db10-0362
92. Hah YJ, Kim NK, Kim MK, Kim HS, Hur SH, Yoon HJ et al. Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab J.* 2011;35(3):248–254. doi:10.4093/dmj.2011.35.3.248
93. Lu B, Zhao M, Jiang W, Ma J, Yang C, Shao J et al. Independent association of circulating level of chemerin with functional and early morphological vascular changes in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):e1990. doi:10.1097/MD.0000000000001990
94. Yoo HJ, Choi HY, Yang SJ, Kim HY, Seo JA, Kim SG et al. Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb.* 2011;19(1):59–66. doi:10.5551/jat.9647
95. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem.* 2001;276(26):23456–23463. doi:10.1074/jbc.M103162200
96. Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry.* 2001;40(51):15771–15779. doi:10.1021/bi0155899
97. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW et al. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology.* 2001;11(1):65–73. doi:10.1093/glycob/11.1.65
98. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1732(1–3):96–102. doi:10.1016/j.bbaexp.2005.11.005
99. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(6): E1253–1261. doi:10.1152/ajpendo.00572.2004
100. Liang W, Ye DD. The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;48:32–39.
101. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periaortic and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(5):810–815. doi:10.1038/sj.ijo.0803790
102. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(8):1552–1559. doi:10.1038/oby.2010.351
103. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56(6):1655–1661. doi:10.2337/db06-1506
104. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes.* 2008;57(4):801–808. doi:10.2337/db07-0990
105. Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(7):873–878. doi:10.1038/aps.2011.26

106. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, Fruhbeck G et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:27. doi:10.1186/1743-7075-7-27
107. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(4):668–672. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.053
108. Prats-Puig A, Bassols J, Bargallo E, Mas-Parareda M, Ribot R, Soriano-Rodriguez P et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(9):1905–1907. doi:10.1038/oby.2011.198
109. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2012;287(1):408–417. doi:10.1074/jbc.M111.261818
110. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(5):143–148. doi:10.1016/j.tcm.2010.12.002
111. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;408(2):339–343. doi:10.1016/j.bbrc.2011.04.039
112. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):21–25. doi:10.1016/j.diabres.2011.03.001
113. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1318–1327. doi:10.1172/JCI19930
114. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748–1758. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1748
115. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):361–370. doi:10.1164/rccm.200404-563OC
116. Nowell MA, Richards PJ, Fielding CA, Ognjanovic S, Topley N, Williams AS et al. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2084–2095. doi:10.1002/art.21942
117. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14(2):1431–1437. doi:10.1128/mcb.14.2.1431
118. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol*. 2002;32(11):3225–3234. doi:10.1002/1521-4141(200211)32:11<3225::AID-IMMU3225>3.0.CO;2-L
119. Ziegler M. New functions of a long-known molecule. Emerging roles of NAD in cellular signaling. *Eur J Biochem*. 2000;267(6):1550–1564. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01187.x
120. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426–430. doi:10.1126/science.1097243
121. Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colonyenhancing factor. *FEBS Lett*. 2003;544(1–3):74–78. doi:10.1016/s0014-5793(03)00476-9
122. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):666–672. doi:10.1210/jc.2006-1303
123. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(4):548–549. doi:10.1097/01.mpg.0000235749.50820.b3
124. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5022–5028. doi:10.1210/jc.2006-0936
125. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):605–609. doi:10.1042/CS20050363
126. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Muller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4702–4704. doi:10.1210/jc.2006-1013
127. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):885–893. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03264.x
128. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1578–1581. doi:10.1210/jc.2005-2248
129. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13(5):364–367. doi:10.1016/j.jsjg.2006.04.007
130. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):3165–3170. doi:10.1210/jc.2006-0361
131. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schemthaler G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(11):1886–1889. doi:10.1038/oby.2006.219
132. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2008;15(18):1851–1862. doi:10.2174/092986708785133004
133. Bae SK, Kim SR, Kim JG, Kim JY, Koo TH, Jang HO et al. Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1. *FEBS Lett*. 2006;580(17):4105–4113. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.052
134. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, Morita K, Okuno Y, Tanaka M et al. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1alpha-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349(3):875–882. doi:10.1016/j.bbrc.2006.07.083
135. van der Veer E, Nong Z, O'Neil C, Urquhart B, Freeman D, Pickering JG. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation. *Circ Res*. 2005;97(5):25–34. doi:10.1161/01.RES.0000173298.38808.27
136. Rongvaux A, Galli M, Denanglaire S, Van Gool F, Dreze PL, Szpirer C et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase/pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin is required for lymphocyte

development and cellular resistance to genotoxic stress. *J Immunol.* 2008;181(7):4685–4695. doi:10.4049/jimmunol.181.7.4685

137. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, Smith CC, Yellon DM, Hausenloy DJ. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mol Med.* 2008;12(4):1395–1403. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00332.x

138. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;357(1):150–156. doi:10.1016/j.bbrc.2007.03.105

139. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation.* 2007;115(8):972–980. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893

140. Dahl T, Ranheim T, Holm S, Berge R, Aukrust P, Halvorsen B. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and lipid accumulation in macrophages. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(10):1098–104. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02515.x

Информация об авторах

Карпушев Алексей Валерьевич — старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлова Валерия Борисовна — студентка 2-го курса магистратуры ФГБУ «СПбГУ».

Author information

Alexey V. Karpushev, Researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Valeriya B. Mikhaylova, 2-Year Student, Saint Petersburg State University.