

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.2:616.12-008.331.1-053

Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста

А. В. Саковская, В. А. Невзорова, Е. А. Коцюрбий, Р. Е. Костив, Т. А. Бродская, Н. И. Репина
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

Контактная информация:

Саковская Анастасия Владимировна,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России,
пр. Острякова, д. 2, Владивосток,
Россия, 690002.
Тел.: +7(423)242-97-78.
E-mail: fpctheray@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.17. и принята к печати 12.10.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить содержание сывороточных адипокинов и степень экспрессии рецепторов адипонектина 1-го типа (AdipoR1) в артериях мелкого и среднего диаметра мышечной ткани плеча у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) молодого и среднего возраста. **Материалы и методы.** В исследование были включены всего 50 пациентов с АГ 1–3-й степени от 18 до 60 лет, 30 из которых были прооперированы по поводу травматических переломов плеча. Контрольную группу составили 20 практически здоровых некурящих добровольцев, 10 из которых были прооперированы по поводу травматических переломов плеча. Уровень адипонектина и лептина в крови определяли методом иммуноферментного анализа. Биоптат мышечной ткани обрабатывали иммуногистохимическим методом с использованием первичных поликлональных кроличьих антител против AdipoR1 (Santa Cruze, sc-99183, США, 1:500). Для оценки результатов использована программа Statistica 6.0. Вычислен критерий U Манна–Уитни. Применен метод корреляционного анализа Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. **Результаты.** Пациенты с АГ молодого и среднего возраста имеют более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), содержания общего холестерина, липопротеинов низкой плотности по сравнению с лицами контрольной группы без АГ. Содержание адипонектина у пациентов с АГ составило 5,48 (4,11; 6,95) мкг/мл ($p > 0,05$). Среднее значение концентрации лептина у пациентов с АГ составило 3,0 (2,2; 3,5) мкг/мл ($p > 0,05$). В группе женщин с АГ содержание лептина составило 3,4 (2,7; 3,6) мкг/мл ($p < 0,05$). У женщин установлена положительная связь содержания лептина с ИМТ ($r = 0,6$; $p = 0,001$), ОТ ($r = 0,5$; $p = 0,02$). В контрольной группе структура сосудистой стенки не нарушена. В группе пациентов с АГ установлено два типа ремоделирования сосудов мышечной ткани. В мелких сосудах преобладают процессы эластофиброза, в сосудах среднего диаметра — циркулярная гипертрофия, где выражена экспрессия AdipoR1, достигающая 14,1 % (12,22; 16,83). Экспрессия AdipoR1 в мышечной стенке сосудов контрольной группы минимальна и составляет

1,09% (0,37; 1,41). Установлена взаимосвязь между увеличением AdipoR1 и уровнем глюкозы ($r = 0,5$; $p = 0,02$) у женщин с АГ, а также AdipoR1 и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,6$; $p = 0,04$) и у мужчин, и у женщин с АГ. **Выводы.** У женщин с АГ установлено повышение содержания лептина в сыворотке крови, которое прямо коррелирует с показателями ОТ и ИМТ. У пациентов с АГ установлено два типа ремоделирования в виде развития артериолосклероза сосудов мелкого диаметра и гипертрофического циркулярного ремоделирования сосудов среднего диаметра, где наблюдается увеличение содержания количества меток к AdipoR1, достигающее 14%. Не установлено статистически значимой взаимосвязи между сывороточным уровнем адипонектина и количеством AdipoR1 во всех группах пациентов. Установлена положительная связь между содержанием глюкозы и количеством AdipoR1 в артериях среднего диаметра у женщин с АГ и отрицательная связь между количеством AdipoR1 и уровнем ЛПВП в сыворотке крови.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, артериальная гипертензия, рецепторы адипонектина 1-го типа (AdipoR1), ремоделирование сосудов

Для цитирования: Саковская А. В., Невзорова В. А., Коцюрбий Е. А., Костив Р. Е., Бродская Т. А., Репина Н. И. Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):309–320. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-309-320

Serum adiponectin and expression of adiponectin receptor 1 in the arterial muscular tissue in young and middle-aged hypertensive patients

A. V. Sakovskaia, V. A. Nevzorova, E. A. Kotsyurbiy, R. E. Kostiv, T. A. Brodskaya, N. I. Repina
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Corresponding author:
Anastasiia V. Sakovskaia,
Pacific State Medical University,
2 Ostraykova street, Vladivostok,
690002 Russia.
E-mail: fpctheray@mail.ru

Received 14 July 2017;
accepted 12 October 2017.

Abstract

Objective. To evaluate the serum adipokines and the degree of expression of adiponectin type 1 receptors (AdipoR1) in the brachial arteries with small and medium diameter of the muscular tissue in young and middle-aged patients with hypertension (HTN). **Design and methods.** We included 50 patients with HTN 1–3 degree (18 to 60 years old), 30 underwent surgery due to trauma-related fractures on the shoulder. The control group included 20 otherwise healthy non-smoking volunteers, 10 underwent surgery due to trauma-related fractures of the shoulder. The serum levels of adiponectin and leptin were determined by the method of enzyme immunoassay. The biopsy of the muscle tissue were analyzed by the immunohistochemistry using primary polyclonal rabbit antibodies against AdipoR1 (Santa Cruze, sc-99183, USA, 1:500). The data were processed using software Statistica 6.0. The Mann–Whitney criterion U, and Spearman's correlation analysis were applied. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results.** Young and middle-aged patients with HTN had higher body mass index (BMI), waist circumference (WC), cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol than control group. The serum adiponectin level was 5.48 (4,11; 6,95) $\mu\text{g/ml}$ in HTN patients ($p > 0,05$), the leptin — 3,0 (2,2;

3,5) $\mu\text{g/ml}$ ($p > 0,05$). Women with HTN showed higher leptin level — 3,4 (2,7; 3,6) $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,05$). Women had a positive relationship between leptin and BMI ($r = 0,6$; $p = 0,001$), WC ($r = 0,5$; $p = 0,02$). The control group demonstrated normal vascular wall structure. Patients with HTN had two types of muscle vessel remodeling. The elastofibrosis was found in small vessels, circular hypertrophy was found in medium diameter vessels. Expression of AdipoR1 was the highest in the area of hypertrophy, reaching 14,1 % (12,22; 16,83). Expression of AdipoR1 in the muscular wall of the vessels of the control group was the lowest and constituted 1,09 % (0,37; 1,41). The increase in AdipoR1 correlated with the glucose level ($r = 0,5$; $p = 0,02$) in women with HTN and AdipoR1/high density lipoprotein (HDL) ($r = -0,6$; $p = 0,04$) in men and women with HTN. **Conclusions.** Women with HTN had increased serum leptin. Leptin directly correlated with BMI and WC. HTN patients demonstrate two types of vascular remodeling: arteriosclerosis in small vessels and hypertrophic circular remodeling in vessels of medium diameter. There were 14 % AdipoR1 labels in hypertrophic area. No significant relationship between serum adiponectin and AdipoR1 were found in the patient groups. Glucose level positively correlated with AdipoR1 in the arteries of medium diameter in hypertensive women, while serum HDL level negatively correlated with AdipoR1 in all patient groups.

Key words: adiponectin, leptin, hypertension, adiponectin type 1 receptors (AdipoR1), vascular remodeling

For citation: Sakovskaia AV, Nevzorova VA, Kotsyurbiy EA, Kostiv RE, Brodskaya TA, Repina NI. Serum adiponectin and expression of adiponectin receptor 1 in the arterial muscular tissue in young and middle-aged hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):309–320. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-309-320

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым фактором риска развития индексных сердечно-сосудистых событий, определяющих, согласно расчетам Всемирного банка, продолжительность жизни в большинстве стран с высоким и средним уровнем дохода на душу населения. Распространенность АГ у населения Российской Федерации в возрасте от 18 до 65 лет составляет около 44 % [1], в том числе в комбинации с такими факторами риска, как курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, нарушения толерантности к глюкозе, обмен мочевой кислоты и другие [2].

Принимая во внимание высокую встречаемость среди взрослого населения с АГ так называемого метаболического фенотипа, представленного устойчивой совокупностью факторов риска, ускоряющих риск возникновения клинически обозначенных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа, внимание исследователей привлекают вопросы изучения метаболизма гормонов жировой ткани или адипокинов [3].

В большинстве исследований, касающихся изучения обмена адипокинов при АГ продемонстрировано повышение содержания лептина в сыворотке крови, которое имеет прямую связь с избыточной массой тела, объемом висцеральной жировой ткани, наличием инсулинорезистентности и поражением органов-мишеней [4].

С другой стороны, исследователи в большей степени склонны считать, что до развития клинически обозначенных сердечно-сосудистых заболеваний и СД для АГ более значимо снижение в системном

кровотоке содержания адипонектина [5], активно реализующего вазопротекторные свойства при ожирении [6], которые не зависят от присутствия инсулинорезистентности [7].

Известно, что при АГ ремоделированию подвергается большинство сосудов артериального русла (аорта, сонные артерии). В настоящее время в результате исследования сосудов после эндартерэктомии установлено низкое содержание рецепторов к адипонектину 1-го типа (AdipoR1) в области уязвимых атеросклеротических бляшек. Исследователи расценивают это как маркер срыва местной адипонектиновой регуляции в ситуациях с нестабильным течением атеросклероза [8]. Снижение уровня матричной рибонуклеиновой кислоты (МРНК) AdipoR1 в моноцитах с одновременным увеличением циркулирующего адипонектина в сыворотке крови также регистрируется у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением. С другой стороны, при наличии избыточной жесткости аорты у пациентов с ИБС, имеющих в том числе признаки атеросклероза периферических артерий, обнаружено увеличение экспрессии МРНК и белка рецепторов к адипонектину в моноцитах крови [9]. Высказывается мнение, что несмотря на увеличение уровня системного адипонектина, его защитные эффекты на местном уровне могут быть снижены даже на ранних стадиях атеросклероза [10]. В начальных стадиях развития АГ установлено системное снижение адипонектина в сыворотке крови, но практически отсутствуют данные об участии рецепторов к адипонектину в процессах тканевой или местной регуляции.

Очевидно, что для изучения роли адипокинов в патогенезе поражения органов-мишеней при АГ и ее прогнозе недостаточно изучения их системного содержания, а требуется детализация ответа на тканевом уровне с оценкой состояния рецепторов к адипонектину. Данные в этой области носят единичный характер и касаются в большей степени исследований у лабораторных животных.

Цель исследования — оценить содержание сывороточных адипокинов и степень экспрессии рецепторов AdipoR1 в артериях мелкого и среднего диаметра мышечной ткани плеча у пациентов с осложненной АГ молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены всего 50 пациентов с АГ 1–3-й степени молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет), из которых 30 были прооперированы по поводу травматических переломов плечевых костей, на базе КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» с декабря 2013 по июнь 2014 года, и только у них взят биоптат скелетной мышцы, а остальные 20 человек находились на обследовании и лечении в КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1» с декабря 2013 по июнь 2014 года. Диагноз АГ был поставлен впервые в момент госпитализации всем пациентам, ранее не получавшим антигипертензивное лечение и имевшим стаж АГ согласно представленной медицинской документации (медицинская карта стационарного больного, форма № 003/у) до 1 года.

Диагноз АГ был выставлен в соответствии с рекомендациями Российского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2015) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013) [11, 12].

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, СД, ИБС, нарушения сердечного ритма, цереброваскулярные заболевания, симптоматическая АГ, онкологические заболевания, наличие почечной и печеночной недостаточности, неспособность понять цели и задачи исследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Метаболический синдром выставлялся на основании наличия главного критерия — увеличения окружности талии (ОТ) более 94 см у мужчин и 80 см у женщин и присутствия 2 дополнительных критериев: 1) АГ; 2) увеличения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (15 человек), снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (15 человек), гипергликемия натощак (5 человек).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста, 10 из которых были прооперированы по поводу травматических переломов плечевых костей, на базе КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» с декабря 2013 по июнь 2014 года.

Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 19 мая 2014 года). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования включал антропометрические, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы пациентов с АГ, согласно стандарту обследования. Всем включенным в исследование определяли рост, массу тела, ОТ, вычисляли индекс массы тела (ИМТ). В крови, взятой натощак, определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (ТГ), уровень креатинина (мкмоль/л) и расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, для уточнения состояния функции почек.

Исходя из цели исследования, помимо утвержденного стандарта в крови всех пациентов и лиц контрольной группы определяли уровень адипонектина и лептина, взятой натощак, методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для определения человеческого лептина и адипонектина по методике DuoSet (R&D Systems, США) в лаборатории ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии имени Г.Б. Елякова» ДВО РАН.

Также в работе были использованы результаты обследования биоптатов мышечной ткани плеча, полученных в 1–3-и сутки после закрытого диафизарного перелома плечевой кости со смещением, в результате проведения операции — интрамедуллярного остеосинтеза. Доступ через дельтовидную область сразу за акромиальным отростком лопатки, строго над верхушкой головки плечевой кости, размер доступа 2 см. В данном повреждении дельтовидная мышца интактна. Учитывая возможную реакцию адипонектиновых рецепторов на мышечное повреждение и возможные воспалительные изменения [13, 14], забор биоптата 0,5 см³ происходит после рассечения подкожно-жировой клетчатки и фасции во время разъединения волокон дельтовидной мышцы, далее обнажается головка плечевой кости и во внесуставной зоне формируется входящее отверстие, через которое вводится фиксирующий перелом интрамедуллярный стержень.

В контрольной группе и в эксперименте морфологическая картина носила стереотипный характер:

реакция окружающей ткани была слабо выраженной (в лимфоидном инфильтрате преобладали сегментоядерные лейкоциты и единичные макрофаги); гистологические структуры соединительной ткани, составляющие гистион, не имели морфологических признаков альтеративных изменений.

Биоптаты обрабатывались иммуногистохимическим методом с использованием первичных поликлональных кроличьих антител против AdipoR1 (Santa Cruze, sc-99183, США, 1:500). Вторичные антитела, меченные пероксидазой хрена (Vector Laboratories, PI-1000 (anti-rabbit), 1:100, США), применялись в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Для проведения иммунопероксидазной реакции использовали хромоген (Thermo Fisher Scientific, TL-060-QHD, США).

Для общеморфологического анализа тканей парафиновые срезы мышц толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике.

Морфометрические исследования выполнены на серийных срезах, включающих 3 объекта, в 9 полях зрения, содержащих от 2 до 4 сосудов мелкого калибра и 1–2 сосуда среднего калибра.

Гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Olympus U-TV0, 35XC-2 (Токио, Япония) при увеличении $\times 100$ и 200. Фотографировали в световом микроскопе Olympus BX-41 (Токио, Япония) с цифровой приставкой Olympus DP12 (Токио, Япония). Подсчет распределения рецепторов AdipoR1 производился с использованием программы ImageJ.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки распределения использовали критерий согласия Колмогорова–Смирнова. Данные приведены в виде медианы с указанием межквартильного размаха — 25-й и 75-й процентиля. Для оценки значимости различий между группами вычисляли критерий U Манна–Уитни. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Из включенных в исследование 50 пациентов с АГ было 23 мужчины (44%) и 27 женщин (56%). Клиническая и антропометрическая характеристика пациентов и лиц контрольной группы представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, средние показатели массы тела оказались выше относительно контрольных значений у мужчин с АГ ($p < 0,05$). ИМТ в группах пациентов с АГ выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и превышает порог рекомендованного значения показателя. Значение измерения ОТ в группах пациентов превышает контрольные измерения ($p < 0,05$) как для мужчин, так и для женщин. Установлено увеличение содержания ОХС, ЛПНП, ТГ в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с контролем ($p < 0,05$) без значимых различий между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Контроль, мужчины (n = 10)	Контроль, женщины (n = 10)	АГ мужчины (n = 23)	АГ женщины (n = 27)
Возраст, годы	41,2 (35,7; 50,6)	43,7 (36,5; 52,1)	40,8 (31,1; 50,3)	46,7 (37,6; 53,2)
Рост, см	178,4 (169,3; 185,3)	163,5 (157,1; 173,5)	177,6 (168,2; 184,4)	165,4 (156,2; 172,8)
Масса тела, кг	73,5 (65,1; 81,2)	65,2 (58,7; 72,9)	86,7 (76,0; 100,1)*	76,6 (66,1; 88,2)
ИМТ, кг/м ²	22,4 (19,0; 25,8)	23,1 (19,5; 26,4)	28,3 (25,5; 29,1)*	27,5 (24,6; 30,0)*
ОТ, см	78,5 (72,4; 84,9)	72,6 (66,2; 80,0)	96,3 (84,1; 105,3)*	87,8 (73,5; 96,6)*
ОХС, ммоль/л	3,6 (2,8; 4,4)	3,4 (2,7; 4,1)	5,2 (4,8; 5,7)*	5,6 (5,0; 6,5)*
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,1; 2,9)	2,0 (1,6; 2,3)	3,6 (2,8; 4,4)*	3,6 (3,0; 3,8)*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,5)	1,4 (0,9; 1,6)	1,0 (0,7; 1,3)	1,2 (0,9; 1,4)
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,5; 1,6)	1,2 (0,8; 1,6)	2,0 (1,4; 2,6)*	1,4 (0,9; 1,9)
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,0; 5,0)	4,8 (4,4; 5,0)	5,27 (4,4; 6,2)	5,25 (4,6; 6,1)
Креатинин, мкмоль/л	94,7 (84,0; 105,5)	90,8 (85,3; 100,1)	92,27 (82,4; 102,4)	91,12 (82,2; 101,8)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; * — значимость различий при $p < 0,05$ между группой больных и контролем.

АДИПОКИНОВЫЙ СТАТУС ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Контроль, мужчины (n = 10)	Контроль, женщины (n = 10)	АГ, мужчины (n = 23)	АГ, женщины (n = 27)
Адипонектин, мкг/мл	5,5 (4,2; 7,9)	8,2 (6,5; 8,9)	4,7 (4,0; 5,8)	6,5 (4,6; 7,6)
Лептин, мкг/мл	1,1 (0,8; 2,6)	2,9 (1,3; 3,0)	2,5 (1,3; 3,1)	3,4 (2,7; 3,6)*#

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; * — значимость различий при $p < 0,05$ между группой больных и контролем; # — значимость различий при $p < 0,05$ между группами пациентов мужского и женского пола.

Установлено, что медиана концентрации адипонектина у пациентов с АГ составила 5,48 (4,11; 6,95) мкг/мл, статистически значимо не отличаясь от контроля — 7,37 (5,18; 8,36) мкг/мл ($p > 0,05$). Не обнаружены статистически значимые различия в содержании адипонектина в сыворотке крови у мужчин и женщин, как в контрольной группе, так и у пациентов с АГ (табл. 2).

Среднее значение концентрации лептина в сыворотке крови у пациентов АГ составило 3,0 (2,2; 3,5) мкг/мл без значимых различий по сравнению с контрольной группой с медианой содержания 2,4 (0,9; 3,0) мкг/мл ($p > 0,05$). Анализ концентрации лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин показал, что у женщин с АГ содержание лептина составило 3,4 (2,7; 3,6) мкг/мл, что статистически значимо выше по сравнению с группой контроля 2,9 (1,3; 3,0) мкг/мл ($p < 0,05$) и мужчинами с АГ 2,5 (1,3; 3,1) мкг/мл ($p < 0,05$).

При проведении морфологического исследования биоптатов мышечной ткани установлено, что в группе контроля в собственной соединительной ткани преобладают мышцы с миофибриллами оди-

наковой толщины, которые разделены прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, где регистрируются сосуды мелкого и среднего калибра. В контрольной группе структура сосудистой стенки не нарушена. Практически отсутствуют утолщения в артериях и артериолах. На срезах всех уровней прослеживается стенка сосудов одинаковой толщины с сохраненной гистоархитектоникой. Интима сосудов однородная, неяркой окраски. Адвентиция сосудов компактная, представлена волокнами равномерной толщины.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования представленности AdipoR1 в сосудах у здоровых установлена их минимальная экспрессия в мышечной стенке, достигающая не более 1,09% (0,37; 1,41). В венах мышечной ткани контрольной группы экспрессия AdipoR1 негативная (рис. 1).

У пациентов с АГ на серийных срезах в соединительной ткани, состоящей из мышечной, жировой и фиброретикулярной тканей, прослеживаются группы сосудов мелкого и среднего калибра. В отличие от контрольной группы, в артериях и артери-

Рисунок 1. Положительная иммуногистохимическая реакция к AdipoR1 в гладкомышечной стенке артериолы скелетной мышцы в контрольной группе, ув. $\times 200$ (указано стрелками)

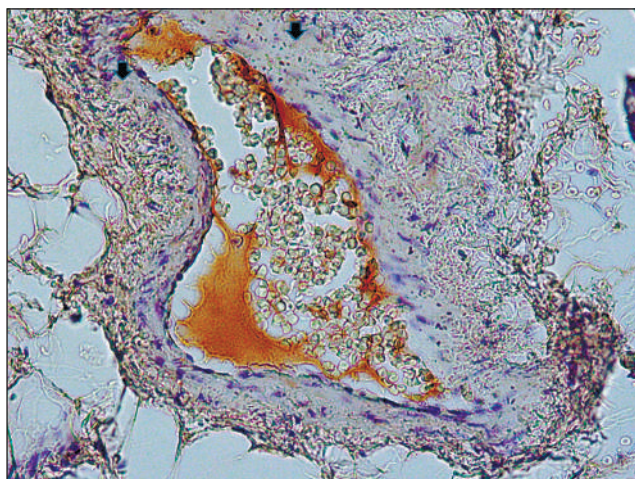
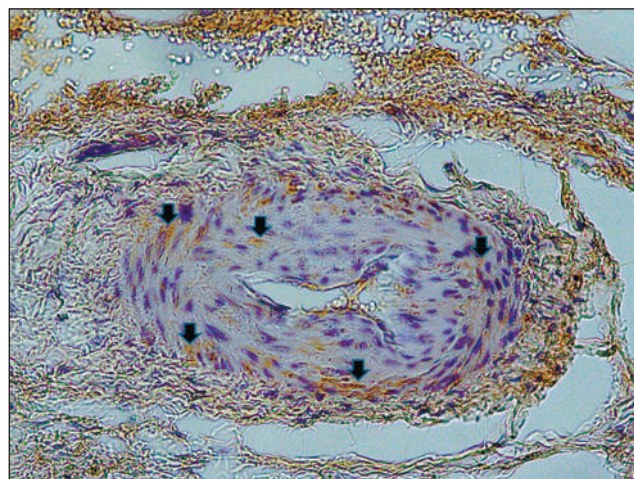


Рисунок 2. Положительная иммуногистохимическая реакция к AdipoR1 в гладкомышечной стенке артериолы скелетной мышцы у лиц с артериальной гипертензией, ув. $\times 200$ (указано стрелками)



олах преобладает картина умеренного и выраженно-го артериолосклероза с циркулярным утолщением стенок сосудов, преимущественно мелкого калибра. В сосудах с утолщенной стенкой просвет сужен, с небольшим количеством компонентов крови. Так же, как и в контрольной группе, интима сосудов четко не прослеживается. Адвентиция представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью. Установлены особенности морфологической характеристики артерий мышечной ткани различного диаметра. Так, в большинстве артерий мелкого калибра перикалибровка происходит за счет процессов склероза и эластофиброза. В сосудах среднего калибра утолщение стенки носит циркулярный характер за счет гипертрофии мышечной оболочки, процессы эластофиброза не прослеживаются.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования биоптатов мышечной ткани пациентов с АГ установлено увеличение числа позитивно реагирующих AdipoR1 в сосудах среднего калибра именно в зонах гипертрофии мышечной стенки, где их количество достигает 14,1 % (12,22; 16,83), превышая содержание в контроле почти в 15 раз ($p < 0,05$). В венах у пациентов с АГ, так же, как и у здоровых лиц, отсутствует положительная экспрессия к AdipoR1 (рис. 2).

Большинство взаимосвязей показателей адипокинового обмена установлено у женщин с АГ, а именно — повышение содержание лептина в сыворотке крови имеет прямые связи с показателями массы тела, ОТ и ИМТ (табл. 3).

Уровень рецепторной активности AdipoR1 не взаимосвязан с уровнем сывороточного адипонектина, имеется положительная связь средней силы с уровнем глюкозы в группе женщин и отрицательная с содержанием ЛПВП и у мужчин, и у женщин.

Обсуждение

Накопление в популяции лиц с многокомпонентными факторами риска сердечно-сосудистых катастроф представляет значимую медико-социальную проблему, требующую разработки персонализированных методов профилактики. Одни из последних рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, созданные на основании объединенного мнения 10 научных сообществ, предусматривают необходимость реклассификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия или отсутствия значительно большего разнообразия показателей, одними из которых являются ожирение и абдоминальное ожирение, оцененные с помощью ИМТ и измерения ОТ [15].

Согласно полученным нами результатам, у большинства пациентов с АГ отмечается избыточная

масса тела, с преимущественным отложением жира по висцеральному типу с одновременным повышением содержания ОХС, ЛПНП и увеличением ТГ изолированно у мужчин по сравнению с показателями лиц контрольной группы. Установлены ожидаемые положительные взаимосвязи между массой тела и показателями ОТ ($r = 0,8$; $p < 0,001$), содержанием ТГ у мужчин ($r = 0,5$; $p = 0,003$), показателями систолического АД ($r = 0,7$; $p < 0,001$), между ИМТ и уровнем систолического АД ($r = 0,4$; $p = 0,008$).

В патогенезе сердечно-сосудистых катастроф помимо традиционного внимания к состоянию метаболически активной абдоминальной жировой ткани особый интерес вызывает изучение состояния периваскулярной жировой ткани. Существуют исследования, доказывающие увеличение в объеме периваскулярной жировой ткани с изменением ее клеточного состава и молекулярных характеристик, позволяющих трактовать процессы как воспалительные в случае сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17].

Одними из важных регуляторов состояния жирового обмена различного уровня являются адипонектин и лептин.

Лептин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани и, соответственно, при абдоминальном ожирении и ее увеличении количество лептина в периферической крови растет. Воздействуя на гипоталамус, лептин снижает аппетит, а через AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase, аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) лептин способствует внутриклеточному метаболизму жирных кислот и регулированию процессов β -окисления.

При увеличении в объеме абдоминальной жировой ткани и избыточном синтезе лептина возможно развитие процессов лептин-резистентности с последующим за этим окислительным стрессом и ремоделированием сосудов. В большинстве исследований у пациентов с АГ и избыточной массой тела установлено повышенное содержание лептина в сыворотке крови у женщин [18], где гиперлептинемия связана с активацией симпатической системы, появлением тахикардии и более высоким уровнем АД по сравнению с лицами без повышения лептина в сыворотке крови. Согласно исследованию P.D. Taylor и соавторов [19], появление гиперлептинемии в период критического окна развития гипоталамуса плода во время беременности у женщин с ожирением может явиться причиной развития ранней АГ у потомства.

Согласно полученным нами результатам, несмотря на наличие избыточной массы тела как у муж-

**ВЗАИМОСВЯЗИ АДИПОКИНОВ
С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ**

Взаимосвязи между показателями	Женщины		Мужчины	
	Коэффициент Спирмена	Значение p	Коэффициент Спирмена	Значение p
Связи AdipoR1 с изучаемыми показателями				
Возраст	-0,277	0,144	-0,385	0,083
Масса тела	0,015	0,940	0,068	0,780
ИМТ	0,061	0,781	-0,073	0,772
ОТ	0,039	0,859	0,101	0,688
Глюкоза	0,48	0,022	0,108	0,973
ОХС	0,049	0,841	0,019	0,950
ЛПНП	-0,137	0,654	0,136	0,689
ЛПВП	-0,686	0,041	-0,382	0,009
ТГ	-0,010	0,969	-0,355	0,283
Адипонектин	-0,083	0,671	0,311278	0,181
Лептин	0,285	0,140	0,212	0,369
Связи адипонектина с изучаемыми показателями				
Возраст	0,072	0,715	-0,156	0,509
Масса тела	-0,603	0,001	-0,351	0,152
ИМТ	-0,451	0,030	-0,051	0,844
ОТ	-0,400	0,057	-0,052	0,840
Глюкоза	0,084	0,708	0,169	0,530
ОХС	-0,524	0,021	-0,005	0,985
ЛПНП	-0,510	0,074	-0,045	0,894
ЛПВП	0,247	0,415	0,293	0,380
ТГ	-0,610	0,015	-0,054	0,873
Лептин	-0,322	0,093	0,306	0,188
Связи лептина с изучаемыми показателями				
Возраст	-0,131	0,503	0,007	0,974
Масса тела	0,500	0,009	-0,368	0,132
ИМТ	0,626	0,001	-0,242	0,348
ОТ	0,459	0,027	-0,193	0,457
Глюкоза	0,111	0,620	-0,005	0,982
ОХС	0,296	0,218	0,321	0,283
ЛПНП	0,302	0,315	0,445	0,169
ЛПВП	-0,098	0,747	0,146	0,666
ТГ	0,417	0,121	-0,255	0,448

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды.

чин, так и у женщин с АГ, содержание лептина в сыворотке крови статистически значимо выше только в группе женщин. Соответственно, только у женщин, согласно проведенному корреляционному анализу, установлена положительная связь между содержанием лептина в сыворотке крови и ИМТ ($r = 0,6$; $p = 0,001$) и ОТ ($r = 0,5$; $p = 0,02$).

В отличие от лептина, адипонектин способен воздействовать непосредственно на уровне стенки сосуда, обладая противовоспалительным действием, способностью ингибировать синтез адгезивных молекул и образование пенистых клеток, тем самым препятствуя развитию атеросклеротических поражений сосудистой стенки [20].

Концентрация адипонектина в сыворотке крови у женщин в норме примерно в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин (9 и 6 мкг/мл соответственно по данным Nishizawa H. и соавторов [21]), что сопоставимо с полученными нами результатами в группе контроля. В то же время нами не получено значимого снижения содержания адипонектина в сыворотке крови при АГ как в общей группе, так и отдельно у мужчин и у женщин. В литературе присутствуют исследования, подтверждающие снижение содержания адипонектина в сыворотке крови при АГ, сопровождающейся гипертрофией левого желудочка [22].

Адипонектин оказывает свое физиологическое действие через рецепторы двух типов — AdipoR1 и AdipoR2 [23], которые были идентифицированы группой T. Kadowaki и соавторами (2005) [24]. AdipoR1 обильно экспрессируются в скелетных мышцах, тогда как AdipoR2 экспрессируются в печени. Через связывание AdipoR1 адипонектин приводит к активации AMPK, тогда как стимуляция PPAR- α (peroxisome proliferative-activated receptor alpha, активируемый пероксисомами рецептор альфа) приводит к связыванию с AdipoR2.

При проведении иммуногистохимических исследований с антителами к адипонектину установлено, что в нормальной сосудистой стенке кролика адипонектин не определяется, в то время как в поврежденной сосудистой стенке зафиксировано его избыточное содержание, что объясняется свойством адипонектина связывать субэндотелиальный коллаген V, VIII и X типов для реализации антиатерогенных свойств адипонектина [25].

Принимая во внимание существующие определенные противоречия в оценке содержания адипонектина в сыворотке крови при АГ, нам представилось интересным изучить его рецепторную представленность непосредственно в сосудистой стенке при АГ по сравнению с пациентами без АГ.

При морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани плеча у пациентов с АГ в артериальных сосудах мелкого и среднего диаметра нами обнаружены процессы ремоделирования, которые зависят от диаметра сосудов. Так, в сосудах мелкого диаметра преобладает картина умеренного и выраженного артериолосклероза, тогда как в сосудах среднего диаметра перекалибровка происходит преимущественно за счет циркулярного утолщения мышечной оболочки или циркулярной гипертрофии мышечной оболочки, а процессы эластофиброза не прослеживаются. Соответственно, при АГ ремоделированию подвергаются как сосуды мелкого, так и среднего диаметра, фенотип ремоделирования зависит от диаметра сосуда. При этом именно в местах гипертрофии мышечной стенки происходит значительное увеличение числа меток, позитивно реагирующих на маркеры к AdipoR1. В отличие от контрольной группы, где число меток минимальное и составляет около 1 %, в гипертрофированной мышечной стенке артериального сосуда среднего диаметра число рецепторов к AdipoR1 возрастает почти в 15 раз, подчеркивая вклад адипонектина в процессы сосудистого ремоделирования по гипертрофическому типу. Процессы эластофиброза в позитивно реагирующих сосудах выражены минимально. При этом чем больше AdipoR1, тем менее выражены процессы эластофиброза, что можно связать с противоишемическими свойствами адипонектина.

Полученные нами данные об изменении геометрии стенки сосуда в виде гипертрофии с одновременным повышением содержания AdipoR1 можно связать с компенсаторными процессами в ответ на избыточное напряжение сдвига при АГ. Опираясь на данные изучения клеточных механизмов адипокиновой регуляции в моделях трехмерных сосудов, можно сделать вывод о способности адипонектина через активацию AdipoR1 устранять лептин-индуцированное сосудистое экстрацеллюлярное ремоделирование. В этих же экспериментальных исследованиях установлена способность адипонектина усиливать передачу сигналов AMPK в эндотелиальных клетках с последующей стимуляцией рецептора SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3, супрессор передачи сигналов цитокинов 3) в гладкомышечных клетках и подавлением стимулированного лептином фосфорилирования STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 — трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции 3) [26].

Иными словами, к настоящему времени получены доказательства о роли адипонектина в подавлении лептин-индуцированного ремоделирования сосудов при АГ.

Адипонектин участвует в гиперполяризации сосудов, проявляя антиконтрактильный и сосудорасширяющий эффекты благодаря открытию K^+ регулируемых Ca^{2+} -каналов в гладкомышечных клетках [27].

Физиологические уровни адипонектина повышают вазорелаксационный ответ на ацетилхолин, индуцируя образование NO путем опосредованной AdipoR1/Cav-1 (caveolin-1, кавеолин 1) передачи сигналов, тем самым играя важную роль в поддержании адекватной способности сосудов к релаксации [28].

Можно предположить, что полученное нами повышение содержания AdipoR1 в гипертрофированной сосудистой стенке без признаков фиброза носит компенсаторный характер и направлено на поддержание физиологической релаксации измененного артериального сосуда при АГ.

Принимая во внимание существующие доказательства о способности адипонектина контролировать состояние возникновения инсулинорезистентности при АГ, мы проанализировали наличие взаимодействий между количеством AdipoR1 в сосудистой стенке и уровнем глюкозы. Установлена положительная связь между содержанием глюкозы и количеством AdipoR1 в группе женщин с АГ ($r = 0,5$; $p = 0,02$), то есть при отсутствии СД при увеличении уровня глюкозы крови возрастает экспрессия AdipoR1 в сосудистой стенке, очевидно играя защитную роль относительно повреждающего действия избыточного содержания глюкозы на сосудистую стенку. В ряде исследований обсуждается вопрос участия активации AdipoR1 на уровне сосудистой стенки в противодействие развития процессов инсулинорезистентности [29, 30].

В нашем исследовании установлена отрицательная связь между количеством AdipoR1 и уровнем ЛПВП в сыворотке крови ($r = -0,64$; $p = 0,04$), что косвенно указывает на возможный вклад адипонектина в коррекцию измененного липидного обмена, типичного для пациентов с метаболическим фенотипом и риском развития СД. В экспериментальных исследованиях было показано, что трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие ген, кодирующий адипонектиновый рецептор 1 (AdipoR1) в макрофагах, при получении питания с высоким содержанием жиров имели повышенную толерантность к глюкозе и достаточную чувствительность к инсулину. Одновременно у этих животных получено снижение провоспалительного потенциала, представленного рядом цитокинов как в сыворотке, так и в тканях и стенке артерий [31]. Согласно экспериментальным данным, у гипертензивных крыс одновременно регистрируется повышение содержания адипонектина

в сыворотке крови и сверхэкспрессия рецепторов к адипонектину в скелетных мышцах, что авторы рассматривают в качестве компенсаторного механизма, направленного на преодоление резистентности к адипонектину у животных с сохраненной чувствительностью к инсулину [32].

Существуют исследования, подтверждающие связь представленности AdipoR1 в моноцитах крови у пациентов с АГ с более высокой степенью повышения АД и показателями толщины интима-медии сонных артерий. Авторы рассматривают выявленную особенность с процессами дисрегуляции сосудистого повреждения [33].

То есть при АГ, несмотря на отсутствие значительного повышения системного содержания адипонектина в сыворотке крови, существуют доказательства роли его местной сосудистой активации, направленной на процессы поддержания адекватного сосудистого тонуса, борьбу с процессами фиброза и инсулинорезистентности. В случае развития атеросклероза большинство исследователей склоняются к мнению о снижении локальной активности адипонектина, несмотря на повышение его системного уровня.

Выводы

Подводя итог обсуждению полученных в ходе исследования результатов, можно сделать следующие выводы:

1. У женщин с АГ молодого и среднего возраста статистически значимо увеличивается лептин, в то время как количество циркулирующего адипонектина остается в пределах референсных значений и не отличается от контрольной группы ни у мужчин, ни у женщин.
2. При АГ в случае развития гипертрофического ремоделирования сосудов и в условиях отсутствия признаков эластофиброза наблюдается увеличение содержания количества меток к AdipoR1, достигающее 14%, в то время как в стенке сосудов у лиц контрольной группы они представлены минимально и не превышают 1%.
3. Наиболее значимые изменения при АГ получены относительно увеличения AdipoR1 в мышечной стенке сосуда, не установлено статистически значимой взаимосвязи между сывороточным уровнем адипонектина и количеством AdipoR1 во всех группах пациентов.
4. Установлена положительная связь между содержанием глюкозы и количеством AdipoR1 в артериях среднего диаметра у женщин с АГ и отрицательная связь между количеством AdipoR1 и уровнем ЛПВП в сыворотке крови у мужчин и у женщин с АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control (the ESSE-RF study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 In Russian].
2. Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):59–67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67 [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (the ESSE-RF study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(4):59–67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67 In Russian].
3. Парфенова Н. С., Тянянский Д. А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):84–96. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96 [Parfenova NS, Tanyanskiy DA. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):84–96. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96 In Russian].
4. Ghomari-Boukhatem H, Bouchouicha A, Mekki K, Chenni K, Belhadj M, Bouchenak M. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents. AMS. 2017;13(1):46–52. doi:10.5114/aoms.2017.64713
5. Peri-Okonny PA, Ayers C, Maalouf N, Sandeep RD, James AL, Jarett DB et al. Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. Diab Metab Res Rev. 2017;33: e2840. doi:10.1002/dmrr.2840
6. Sawicka M, Janowska J, Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. Int J Cardiol. 2016;1;222:581–589. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.054.
7. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2017;28(4):347–354. doi:10.1097/MOL.0000000000000431.
8. Takeuchi S, Wada K, Uozumi Y, Otani N, Osada H, Nagatani K et al. Adiponectin receptor 1 expression is associated with carotid plaque stability. Neurology India. 2013;61(3):249–53. doi:10.4103/0028-3886.115063.
9. Ikonidis I, Kadoglou N, Tsiotra PC, Kollias A, Palios I, Fountoulaki K et al. Arterial stiffness is associated with increased monocyte expression of adiponectin receptor mRNA and protein in patients with coronary artery disease. Am J Hypertens. 2012;25(7):746–55. doi:10.1038/ajh.2012.42
10. Sopić M, Joksić J, Spasojević-Kalimanovska V, Kalimanovska-Oštrić D, Anđelković K, Jelić-Ivanović Z. Are decreased AdipoR1 mRNA levels associated with adiponectin resistance in coronary artery disease patients? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(4):331–6. doi:10.1111/1440-1681.12361.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;1:5–30. URL: http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_1_2015.pdf [Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines. Kardiologicheskii Vestnik = Cardiology Bulletin. 2015;1:5–30. URL: http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_1_2015.pdf. In Russian].
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. The 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151
13. Liu XH, Yang YW, Dai HT, Cai SW, Chen RH, Ye ZQ. Protective role of adiponectin in a rat model of intestinal ischemia reperfusion injury. World J Gastroenterol. 2015;21(47):13250–8. doi:10.3748/wjg.v21.i47.13250
14. Yu L, Tu Q, Han Q, Zhang L, Sui L, Zheng L et al. Adiponectin regulates bone marrow mesenchymal stem cell niche through a unique signal transduction pathway: an approach for treating bone disease in diabetes. Stem Cells. 2015;33(1):240–52. doi:10.1002/stem.1844
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus Ch, Brotons C, Alberico L et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
16. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol. 2017;174(20):3496–3513. doi:10.1111/bph.13705
17. Цветков Д., Сийарто И. А., Ванг Н., Тано Ё. И., Голлах М. Сосудистая дисфункция и периадвентициальная жировая ткань. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016;2:31–33. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.31 [Tsvetkov D, Szijártó IA, Wang N, Tano JY, Gollasch M. Vascular dysfunction and periaortic adipose tissue. Pacific Medical Journal. 2016;2:31–33. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.31 In Russian].
18. Haque Z, Lakho GR, Nafees M, Shahid KU, Mazahir I. Serum leptin levels correlation with high blood pressure in adult females. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2006;16(7):450–4. doi:10.2006/JCPSP.450454
19. Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin. Acta physiologica (Oxf). 2014;210(3):508–23. doi:10.1111/apha.12223
20. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin, suppress lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte — derived macrophages. Circulation 2001;103(8):1057–1063. doi:10.1161/01.CIR.103.8.1057
21. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes. 2002;51(9):2734–41. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2734>
22. Selthofer-Relatić K, Radić R, Vcev A, Steiner R, Vizjak V, Sram M et al. Low adiponectin serum level reduced protective effect on the left ventricular wall thickness. Collegium Antropologicum. 2011;35(3):787–91.
23. Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(1):E22–E36. doi:10.1152/ajpendo.90731.2008

24. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439–51. doi:10.1210/er.2005-0005
25. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000;32(2):47–50. doi:10.1055/s-2007-978586
26. Zhang Z, Wang F, Wang BJ, Chu G, Cao Q, Sun BG et al. Inhibition of leptin-induced vascular extracellular matrix remodelling by adiponectin. *J Mol Endocrinol.* 2014;53(2):145–54. doi:10.1530/JME-14-0027
27. Schinzari F, Tesaro M, Cardillo C. Vascular hyperpolarization in human physiology and cardiovascular risk conditions and disease. *Acta Physiologica (Oxf).* 2017;219(1):124–137. doi:10.1111/apha.12630
28. Du Y, Li R, Lau WB, Zhao J, Lopez B, Christopher TA et al. Adiponectin at physiologically relevant concentrations enhances the vasorelaxative effect of acetylcholine via Cav-1/adipor-1 signaling. *PLoS One.* 2016;11(3): e0152247. doi:10.1371/journal.pone.0152247
29. Luo N, Chung BH, Wang X, Klein RL, Tang CK, Garvey WT et al. Enhanced adiponectin actions by overexpression of adiponectin receptor 1 in macrophages. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):124–35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.026
30. Koentges C, König A, Pfeil K, Hölscher ME, Schnick T, Wende AR et al. Myocardial mitochondrial dysfunction in mice lacking adiponectin receptor 1. *Bas Res Cardiol.* 2015;110(4):37. doi:10.1007/s00395-015-0495-4
31. Luo N, Chung BH, Wang X, Klein RL, Tang CK, Garvey WT et al. Enhanced adiponectin actions by overexpression of adiponectin receptor 1 in macrophages. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):124–35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.026
32. Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Gil MJ, Mugueta C, Gómez-Ambrosi J et al. Impaired adiponectin-AMPK signalling in insulin-sensitive tissues of hypertensive rats. *Life Science.* 2008;83(15–16):540–9. doi:10.1016/j.lfs.2008.07.022
33. Gackowska L, Litwin M, Trojanek J, Eljaszewicz A, Kubiszewska I, Niemirska A et al. Expression of adiponectin receptors on peripheral blood leukocytes of hypertensive children is associated with the severity of hypertension. *BioMed Res Intern.* 2015;2015:742646. doi:10.1155/2015/742646

Информация об авторах

Саковская Анастасия Владимировна — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Невзорова Вера Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Коцюрбий Евгений Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Костив Роман Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент хирургического института ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Бродская Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Репина Нина Ивановна — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Author information

Anastasiia V. Sakovskaia, MD, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University;

Vera A. Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University;

Evgenii A. Kotsyurbiy, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University;

Roman E. Kostiv, MD, PhD, Associate Professor, Institute of Surgery, Pacific State Medical University;

Tatiana A. Brodskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University;

Nina I. Repina, MD, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University.