

Адипокины и кардиометаболический синдром

М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради

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

Бояринова М.А. — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «Эпидемиология артериальной гипертензии» научно-исследовательского отдела (НИО) артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Ротарь О.П. — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ «Эпидемиология артериальной гипертензии» НИО артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, руководитель НИО артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИЛ «Эпидемиология артериальной гипертензии», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru (Бояринова Мария Анатольевна).

Резюме

Ожирение является одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения XXI века. В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, производящий гормоны — адипокины. Адипокины являются одними из регуляторов чувствительности к инсулину, оксидативного стресса, энергетического обмена, свертываемости крови и воспалительных реакций. Именно поэтому адипокины могут являться реализаторами механизма негативного действия ожирения на сердечно-сосудистую систему. Изучение их патофизиологической роли может сделать адипокины терапевтической мишенью в борьбе с ожирением и ассоциированных с ним состояний.

Ключевые слова: адипокины, жировая ткань, ожирение.

Adipokines and cardiometabolic syndrome

M.A. Boyarinova, O.P. Rotar, A.O. Konradi

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, Research Laboratory «Epidemiology of hypertension», 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru (Maria A. Boyarinova, MD, a Researcher at the Research Laboratory «Epidemiology of hypertension» at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Obesity is one of the most important public health challenges of the XXI century. Currently, the adipose tissue is considered as an active endocrine organ producing hormones — adipokines. Adipokines are the regulators of insulin sensitivity, oxidative stress, energy metabolism, coagulation and inflammatory reactions. That's why adipokines may be retailers of mechanism of negative actions of obesity on the cardiovascular system. The study of their pathophysiological role will unveil the potential of adipokines as a therapeutic target in the treatment of obesity and associated conditions.

Key words: adipokines, adipose tissue, obesity.

Статья поступила в редакцию 08.09.14 и принята к печати 09.10.14.

Введение

Ожирение является одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения XXI века. В мире около 1,6 миллиарда человек среди взрослого населения страдают избыточной массой тела, а около 400 миллионов человек имеют ожирение.

Избыточный вес и ожирение тесно связаны с возникновением и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2-го типа, заболеваний опорно-двигательного аппарата, некоторых видов онкологических заболеваний. Именно поэтому изучение механизмов возникновения ожирения,

патофизиологических свойств и закономерностей этого процесса является важной и актуальной задачей для исследователей во всем мире.

В кардиологической практике у большого числа пациентов выявляется метаболический синдром (МС), который представляет собой комбинацию наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие МС в 5 раз повышает риск развития СД 2-го типа и в 2 раза — риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 5–10 лет [1] (у пациентов с МС в 2–4 раза выше риск инсульта, в 3–4 раза выше риск инфаркта миокарда в сравнении с лицами без МС) [2]. Наиболее часто встречающимся компонентом МС является абдоминальное ожирение. Жировая ткань, в том числе абдоминальный жир, представляет собой гетерогенную смесь адипоцитов, стромальных преадипоцитов, иммунных клеток, эндотелия и быстро реагирует на избыточное потребление пищи гиперплазией и гипертрофией адипоцитов [3]. В настоящее время восприятие жировой ткани как хранилища жирных кислот и аккумулятора энергии было заменено представлением о жировой ткани как об активном эндокринном органе, продуцирующем гормоны, — адипокины (первоначально были названы «адипоцитокины»), биологически активные низкомолекулярные белки. Именно висцеральный жир обладает наибольшей метаболической активностью, и по данным недавнего исследования является единственным значимым предиктором развития инсулинорезистентности [4]. Адипокины являются одними из регуляторов чувствительности к инсулину [5], оксидативного стресса [6], энергетического обмена, свертываемости крови и воспалительных реакций [7].

При увеличении массы висцерального жира и гипертрофии адипоцитов нарушаются процессы кровоснабжения жировых клеток, возникает их гипоксия [8]. В ответ на ишемию появляются очаги некроза и инфильтрация жировой ткани макрофагами, что приводит к избыточному образованию провоспалительных цитокинов и адипокинов, свободных жирных кислот, фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1), С-реактивного белка (СРБ) [9]. В результате формируются и поддерживаются локальные очаги хронического воспаления в жировой ткани, что приводит к системному воспалению и возникновению заболеваний, ассоциированных с ожирением. Возникает и поддерживается эндотелиальная дисфункция, развивается атеросклероз [10]. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением нарушается

выработка и регуляция секреции адипокинов: секреция определенных адипокинов снижается, других — повышается.

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на роли некоторых адипокинов в развитии сердечно-сосудистой патологии, а также их взаимосвязи между собой и компонентами МС. Через адипокины может реализовываться механизм негативного действия компонентов МС на сердечно-сосудистую систему; гипотетически открытие новых адипокинов может привести к изменению стратегии лечения метаболических нарушений, связанных с ожирением.

Наиболее хорошо изучены свойства таких адипокинов, как лептин и адипонектин. Именно с открытием лептина в 1994 году жировой ткани стала приписываться эндокринная функция. В настоящее время активно изучаются свойства и других адипокинов: висфатина, ингибитора активатора плазминогена-1, резистина, а также грелина. Грелин — пептидный гормон, который синтезируется в основном в желудке, тонком и толстом кишечнике и не является адипокином, но обладает метаболическими функциями.

В настоящем обзоре освещена роль некоторых адипокинов, включая грелин, в формировании состояний, ассоциированных с ожирением.

Адипокины и ожирение

Адипонектин — гормон жировой ткани, открытый в 1995 году. Адипонектин с высоким молекулярным весом (высокомолекулярный олигомер), в отличие от двух других его изомеров, расценивается как активная форма этого адипокина [11] и является наиболее информативным маркером для оценки и контроля лечения пациентов с МС и сопутствующих ему нарушений. Снижение уровня высокомолекулярного олигомера адипонектина является предиктором прогрессирования МС. Изменение образа жизни, снижение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) ведет к увеличению уровня высокомолекулярного адипонектина, в то же время уровень общего адипонектина может не изменяться [11, 12]. Уровень адипонектина имеет обратную корреляцию с ИМТ и количеством висцерального жира [13].

Лептин был первым открытым адипокином (1994) и назывался «гормоном голода» в связи с участием в регуляции насыщения и потребления энергии [14], а также в контроле аппетита. Всего выделено шесть различных по своим биологическим действиям изоформ лептина [15]. В гипоталамусе лептин повышает анорексигенный и уменьшает орексигенный пептидный синтез, посредством угне-

тения аденозинмонофосфат(АМФ)-активированной протеинкиназы в дугообразном ядре и активации ацетил-кофермент-А-карбоксилазы, вследствие чего повышение уровня лептина приводит к снижению аппетита [16]. Таким образом, преходящее повышение уровня лептина происходит во время еды, а натощак уровень гормона снижается. У большинства пациентов с избыточным весом и ожирением отмечается повышенный уровень лептина крови, при этом подавления аппетита не наблюдается, то есть имеется резистентность к лептину. Лептинорезистентность считается одной из основополагающих патофизиологических составляющих при ожирении [17]. Наследственный дефицит лептина приводит к тяжелому ожирению, гиперфагии, нарушению репродуктивной функции. Концентрация лептина в плазме крови пропорциональна количеству жировой ткани в организме [18]. Уровень лептина экспоненциально повышается с уровнем ИМТ и считается независимым фактором риска развития ожирения [19].

Грелин, обнаруженный в 1999 году, как и лептин, принимает участие в регуляции приема пищи и энергетическом гомеостазе. Однако между уровнем грелина и лептина отмечается обратная взаимосвязь — в норме циркулирующий уровень грелина увеличивается натощак и снижается сразу после насыщения [20]. Его концентрация в плазме крови уменьшается при увеличении ИМТ, ОТ и при ожирении [21, 22] и повышается при снижении веса. Грелин способствует увеличению веса за счет увеличения аппетита и потребления пищи при одновременном снижении расхода энергии. Он действует на уровне гипоталамуса, стимулируя активность дугообразных нейронов и, таким образом, воспроизводит эффекты нейропептида Y в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [23]. Факторы, участвующие в регуляции секреции грелина, еще не до конца определены. Интересно отметить, что экзогенное введение соматостатина и его аналогов снижает уровень циркулирующего грелина, а введение лептина не меняет уровень грелина в крови.

В 2001 году был выявлен новый адипокин — резистин. Его концентрация в плазме крови положительно коррелирует с ИМТ и ОТ, а уровень циркулирующего резистина увеличивается с возрастом, вероятно, отражая повышение содержания жировой ткани [24]. У мышей резистин в основном секретируется в белой жировой ткани, однако было выявлено, что у человека резистин в большей степени продуцируется макрофагами [25]. У людей с ожирением, в условиях повышенной инфильтрации макрофагами жировой ткани, отмечается высокий

уровень резистина в образцах жира и повышенный уровень циркулирующего резистина по сравнению с худыми людьми [26]. Снижение веса с помощью диеты или бариатрической хирургии приводит к уменьшению уровня резистина. В то же время ряд исследований не подтвердили связь резистина с ожирением [27], однако при оценке результатов Фрамингемского исследования при поперечном исследовании показано, что уровень резистина коррелирует с количеством висцерального жира [28].

Еще один адипокин — висфатин — был открыт в 2005 году. Термин «висфатин» происходит от словосочетания «висцеральный жир», так как предполагалось, что в висцеральном жире концентрация висфатина намного превышает концентрацию его в жире подкожном. Однако в последующих исследованиях была выявлена соизмеримая концентрация висфатина и в подкожном, и в висцеральном жире [29]. Этот гормон выделяется не только адипоцитами, но и активированными макрофагами, инфильтрация которыми жировой ткани возрастает при ожирении [30]. В многочисленных исследованиях были получены весьма противоречивые данные о концентрации циркулирующего висфатина у пациентов с ожирением: в одних исследованиях его уровень был повышен, в других — не изменялся в сравнении с группой контроля, а в третьих — был даже понижен [31–34]. До настоящего времени не вполне ясно, каким именно образом уровень висфатина ассоциирован с ожирением.

Циркулирующий уровень ингибитора активатора плазминогена-1 увеличивается при ожирении [35], и именно PAI-1 независимо связан с центральным распределением жира [36]. Результаты исследований на животных подтвердили патогенетическую роль PAI-1 в развитии ожирения и инсулинорезистентности. Так, в модели ожирения у мышей, вызванного диетой с высоким содержанием жиров или углеводов, ожирение и инсулинорезистентность удалось предотвратить у особей с дефицитом по гену PAI-1 (PAI-1 ген -/-). В то же время у мышей с генетически обусловленным ожирением и диабетом, лишенных гена PAI-1, отмечался меньший вес и более низкое содержание жира, а также более низкий уровень инсулина и глюкозы по сравнению с особями с геном PAI-1 [37, 38].

Адипокины и углеводный обмен

Адипонектин подавляет печеночные ферменты, участвующие в глюконеогенезе, снижает скорость эндогенного образования глюкозы в печени, что увеличивает транспорт глюкозы в мышцах и усиливает окисление жирных кислот [39], а также

повышает чувствительность тканей к инсулину. Интерес вызывает исследование уровня адипонектина у беременных женщин: у пациенток, у которых возник гестационный диабет, уровень адипонектина значимо меньше, чем у беременных с эугликемией. Обсуждается возможность использования адипонектина в качестве раннего маркера возникновения гестационного диабета у этой группы женщин [40].

Высокие уровни лептина плазмы при ожирении связаны с гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину [41]. Однако до настоящего времени существуют противоречивые данные в отношении связи повышенного лептина крови и СД 2-го типа. В недавнем небольшом исследовании 65 пациентов с СД 2-го типа не было найдено значимого различия между уровнем лептина у пациентов без ожирения и СД 2-го типа и у пациентов без ожирения и без СД 2-го типа. Исследование показало, что высокий уровень лептина связан в большей степени с ожирением, чем с СД 2-го типа [42].

Существует обратная зависимость уровня циркулирующего грелина и инсулина в организме человека [21]. Уровень грелина снижается после нагрузки глюкозой (100 г) на фоне повышения уровня инсулина (инсулин-индуцированная гипогликемия, 0,1 МЕ/кг инсулина внутривенно). В исследованиях отмечается двухфазный ответ на введение грелина: сначала возникает ингибирование синтеза инсулина, затем его стимуляция [43, 44]. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы прояснить подобную изменчивость в гомеостазе инсулина и, соответственно, глюкозы в ответ на введение грелина. Уровень грелина обратно коррелирует с индексом инсулинорезистентности [22].

Изначально было высказано предположение, что именно резистин является гормоном, связывающим ожирение с СД [45]. Однако, в отличие от результатов экспериментов на мышах, при изучении этого дипептида у людей не выявлены значимые различия в уровне резистина у пациентов с инсулинорезистентностью, без инсулинорезистентности и у пациентов с СД 2-го типа. Тем не менее уровни резистина увеличиваются при ожирении, индуцированном гиперкалорийной диетой и в генетических моделях ожирения с резистентностью к инсулину. Уровень инсулинорезистентности положительно коррелирует с экспрессией резистина [46]. Было также установлено, что у человека наибольшее содержание резистина отмечается в абдоминальном жире при ожирении [47], а именно увеличение абдоминального жира является основным фактором риска инсулинорезистентности. Интересны исследования с применением человеческого резистина

в опытах на мышах, когда человеческий резистин вызывал развитие воспалительных изменений в висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентность, демонстрируя, что возможно резистин является связующим звеном между воспалением и гомеостазом глюкозы [48]. Также в проспективных исследованиях со сроком наблюдения 10 лет было выявлено, что повышенный базальный уровень резистина сопряжен со значимо высоким риском развития СД 2-го типа, даже с поправкой на другие факторы риска [49, 50].

Висфатин рассматривался ранее как адипокин с инсулиноподобными свойствами [51]. Связываясь с инсулиновыми рецепторами, висфатин в клеточных культурах мышей уменьшал уровень глюкозы крови, стимулируя поглощение глюкозы в культуре клеток и накопление жира в преадипоцитах. Однако в дальнейшем авторам пришлось частично оказаться от данного утверждения в связи с невозможностью повторно воспроизвести гипогликемические свойства висфатина [52]. Тем не менее последующие исследования показали, что висфатин способен повышать секрецию инсулина, а также имеет прямое активирующее влияние на инсулиновые рецепторы бета-клеток, стимулируя их фосфорилирование [53]. Недавнее исследование с использованием клеточной линии MIN6 показало, что висфатин стимулирует пролиферацию бета-клеток и ингибирует их апоптоз [54].

Поперечные исследования показали связь PAI-1 с уровнем проинсулина и инсулина натощак [55]. В исследовании с участием 843 человек, со сроком наблюдения 5,2 года, изучался вклад PAI-1 в развитие инсулинорезистентности и СД. Выяснено, что повышение его уровня с течением времени, а также исходно высокий базальный уровень сопряжены с развитием инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Эта ассоциация выявлялась независимо от общепризнанных факторов риска СД 2-го типа. У пациентов без СД и у здоровых людей прогрессирование уровня PAI-1 было связано с нарушением толерантности к углеводам и последующим возникновением СД при учете демографических данных, курения и базального уровня PAI-1 [56]. Еще одно крупное исследование также выявило связь инсулинорезистентности с уровнем PAI-1, даже с учетом ожирения [36]. На основании полученных данных было высказано предположение о негативном опосредованном влиянии гипергликемии, инсулинорезистентности и ожирения на развитие эндотелиальной дисфункции в результате нарушения фибринолиза и системного воспаления. Маркером и одного, и другого является PAI-1.

Адипокины и артериальная гипертензия

Существует большое количество гипотетических патогенетических механизмов, посредством которых ожирение может приводить к артериальной гипертензии (АГ) [57]. Они включают активацию симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, метаболические нарушения (в том числе гиперинсулинемия, дисбаланс адипокинов, увеличение числа цитокинов). Влияние адипокинов в условиях избыточного веса и ожирения, возможно, является одним из ключевых процессов в развитии АГ. Здесь нужно учитывать как влияние отдельных адипокинов, наиболее значимым из которых в настоящее время является лептин, так и общий эффект дисбаланса адипокинов, поддержание ими оксидативного стресса и процесса воспаления, что приводит к дисфункции эндотелия. Снижение концентрации оксида азота ухудшает сосудистую релаксацию, что приводит к сужению сосудов при АГ. Также под влиянием некоторых адипокинов, в частности, лептина увеличивается сосудистая жесткость, что также приводит к повышению АД.

По данным одних исследований, адипонектин обратно коррелировал с уровнем артериального давления (АД) [58], по данным других — уровень адипонектина не был связан независимо с уровнем АД [59], возможно данная связь реализовывалась через эффекты наличия избыточной массы тела. При этом показана обратная взаимосвязь адипонектина с показателями артериальной жесткости [60].

Лептин осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, повышая АД посредством активации симпатической нервной системы [61]. Высокие уровни циркулирующего лептина у тучных людей сопровождаются повышением симпатического тонуса почечных артерий [62]. Лептин — это NO-зависимый вазодилатор, он также увеличивает периферическое сосудистое сопротивление за счет пролиферации гладкомышечных клеток и активность симпатической нервной системы [63]. В крупном исследовании было показано, что лептин связан с повышением систолического, диастолического, среднего и пульсового давления. Примечательно, что взаимосвязи уровня лептина и показателей АД были сильнее у мужчин [59]. В исследовании 294 здоровых подростков была выявлена значимая связь повышения уровня циркулирующего лептина и повышения жесткости артерий. Причем эта ассоциация не зависела от жировой массы, АД, СРБ или концентрации холестерина [64]. Также прямая связь была выявлена между уровнем лептина и показателями жесткости артерий в исследовании 60 женщин [60].

В настоящее время данные о связи уровня грелина и АД противоречивы. Было показано, что грелин способен снижать активность симпатической нервной системы у кроликов [65]. Внутривенная инъекция грелина не только снижает АД, но и увеличивает сердечный выброс у человека [66]. Также в другом исследовании было показано, что введение грелина снижает уровень АД одинаково у пациентов с ожирением и у худых людей. Недавно было выявлено, что ацетилированный грелин положительно коррелирует с уровнем систолического АД и массой миокарда левого желудочка у пациентов с МС, даже после поправки на ИМТ [67]. В популяционном исследовании с участием 1037 человек была выявлена связь между уровнем грелина и офисным АД, однако после поправки на пол, возраст и ИМТ эта связь нивелировалась. Изучение показателей домашних измерений АД также не показало связи с уровнем грелина. Интересно, что в этом исследовании была выявлена связь гипертрофии левого желудочка с повышенным уровнем грелина, в том числе после поправки на пол, возраст, ИМТ и систолическое АД [68].

На сегодняшний день существуют очень скудные и противоречивые данные о прямом влиянии висфатина на регуляцию сосудистого тонуса. Основные данные сводятся к тому, что висфатин ухудшает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов [69].

В проспективном исследовании, со сроком наблюдения 14 лет, у 872 женщин без АГ и СД, повышенный уровень резистина плазмы был независимо связан с высоким риском развитием АГ [70].

При проведении многофакторного анализа, было показано, что PAI-1 — это адипокин, который связан с каждым компонентом МС, в том числе и АГ [71]. Уровень PAI-1 в большей степени коррелирует с повышением диастолического АД, причем эта ассоциация выявляется как при гипертонической болезни, так и при «предгипертонии» [72]. Интересно, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов, пропорционально снижению уровня АД, снижает уровень циркулирующего PAI-1 [73]. В крупном исследовании с участием 1312 женщин, проведенном в Корее, была выявлена связь локусного полиморфизма гена PAI-1 с развитием АГ, у носителей PAI-1 4 G аллеля АГ была более тяжелой независимо от возраста, ИМТ, уровня холестерина и глюкозы [74].

Адипокины и атеросклероз

Ранее проведенные исследования показали, что адипонектин обладает свойствами предотвращать атеросклероз, тем самым предполагая, что адипо-

нектин может предупреждать новые случаи и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МС и СД. Адипонектин обладает многофакторным антиатерогенным действием, которое включает в себя ингибирование активации эндотелия, снижение превращения макрофагов в пенистые клетки и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток [75]. Уровень адипонектина коррелирует обратно с уровнем липопротеинов низкой плотности и триглицеридов сыворотки [58] и прямо с уровнем липопротеинов высокой плотности [76, 77]. Было показано, что уровень адипонектина значимо ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и может являться независимым предиктором возникновения ИБС [78]. В то же время недавно проведенный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 14063 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что повышенный уровень адипонектина связан с повышением риска смерти от всех причин и кардиоваскулярной смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [79]. Смертность от всех причин среди пациентов, входящих в тертиль с самым высоким уровнем адипонектина в сравнении с тертилем с самым низким его уровнем была на 46 % выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин — на 69 %. Авторы предполагают, что возможной причиной высокого уровня адипонектина у данных пациентов может быть компенсаторный механизм повышения его уровня при поражении артерий или резистентность к адипонектину; кроме того на поздних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний система компенсации может быть неоптимальной и адипонектин теряет свои протективные свойства. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить механизмы, лежащие в основе этого феномена.

Лептин выступает в качестве проатерогенного агента. Он регулирует продукцию NO-синтазы в эндотелиальных клетках и способствует накоплению активных форм кислорода [80], что стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток [81, 82]. Лептин способствует накоплению холестерина в макрофагах [83] и стимулирует ангиогенез [84]. Уровень лептина положительно связан с уровнем СРБ и PAI-1 в плазме крови [85]. Кроме того, лептин активирует агрегацию тромбоцитов и может способствовать артериальному тромбозу [86].

Грелин способен улучшать функцию эндотелия у пациентов с МС, увеличивая биологическую активность оксида азота [87]. Грелин подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках человека в пробирке, а также

эндотоксинов, вызванных продукцией цитокинов в естественных условиях. Эти противовоспалительные эффекты грелина могут играть регулируемую роль в развитии атеросклероза, особенно у пациентов с ожирением, у которых уровень грелина снижен [88].

Резистин коррелирует с маркерами воспаления и может являться прогностическим маркером риска развития атеросклероза коронарных артерий [93]. Резистин индуцирует экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках [89], способствует формированию пенистых клеток [90]. В одном из исследований ожирение и СРБ были ассоциированы с повышенным уровнем резистина у мужчин с острым инфарктом миокарда [91]. В исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтор-дезоксиглюкозой также было выявлено, что сывороточный уровень резистина положительно коррелирует с сосудистым воспалением, что приводит к развитию атеросклероза [92]. В поперечном исследовании SIRCA у 879 асимптомных пациентов, в котором оценивалась связь кальцификации коронарных артерий с маркерами воспаления и другими факторами риска, и другие показали, что повышенные уровни резистина являлись предикторами коронарного атеросклероза, независимо от СРБ [93]. Уровень резистина коррелировал с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, которым была выполнена коронароангиография [94, 95]. Более того, резистин являлся предиктором рестеноза после стентирования коронарных артерий и был независимым предиктором серьезных кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС [96–98]. В крупном популяционном исследовании с участием 6636 человек также выявлено, что резистин может являться маркером ИБС. Причем в популяции уровень резистина выше у женщин. В группе лиц с самым высоким уровнем резистина и без СД риск возникновения инфаркта миокарда был выше, причем выше у женщин, чем у мужчин [99].

Уровень циркулирующего висфатина положительно коррелирует с уровнем провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, СРБ. В последние годы висфатин был предложен в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и начальных признаков развития атеросклероза [100]. Висфатин значимо выше у пациентов с церебральным атеросклерозом и может являться независимым фактором риска инсульта [101]. У пациентов с ИБС и острым инфарктом миокарда была выявлена положительная связь уровня висфатина с атеросклеротическим поражением

коронарных артерий и наличием нестабильных бляшек [102]. Высокая концентрация висфатина была обнаружена в пенистых клетках нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов с инфарктом миокарда. Таким образом, было высказано предположение, что висфатин может участвовать в процессе дестабилизации бляшки [102]. Висфатин также непосредственно способствует пролиферации гладкомышечных клеток, содействуя прогрессированию атеросклероза. Висфатин способствует ангиогенезу, стимулируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, формированию капилляра [103, 104]. Считается, что именно aberrантный ангиогенез способствует атеросклеротическому поражению и каротидных, и коронарных артерий [105]. Помимо прямого действия висфатин способен действовать опосредованно, модулируя действие иммунных клеток [106], в частности моноцитов, способствуя синтезу и высвобождению провоспалительных цитокинов [102], что делает висфатин перспективной новой фармакологической мишенью для предотвращения и лечения атеросклероза.

PAI-1 является маркером нарушения фибринолиза и фактором риска атеротромбоза [107]. Уже в ранних исследованиях была выявлена связь повышения уровня PAI-1 и атеросклероза артерий [108].

Потенциал адипокинов в терапии ожирения

Огромный потенциал в применении лептина для лечения ожирения и связанных с ним нарушений липидного и углеводного обмена виделся уже с момента открытия этого гормона. Почти сразу были созданы препараты — рекомбинантный человеческий лептин, его аналоги, которые испытывались на животных и в небольшом числе исследований на людях. Исследования показали эффективность терапии у небольшой доли пациентов с ожирением (с генетическим дефицитом синтеза лептина, при липодистрофии) и малую эффективность терапии при наличии у пациентов лептинорезистентности, число которых достигает 95 % среди всех людей с ожирением [109]. Недавно препарат Метлептин, аналог человеческого лептина, был одобрен для лечения липодистрофии в Японии; FDA одобрили препарат для лечения СД и/или гипертриглицеридемии у пациентов с редкими формами дистрофии. В дальнейшем были разработаны комбинации Метлептина с Прамлинтидом (аналог гормона амилина) для преодоления лептинорезистентности, однако дальнейшие испытания на людях были остановлены в связи с побочными эффектами [110].

Исследования ведутся до сих пор, однако открытие препарата лептина показало, что даже если механизм действия хорошо известен, а эффективность лечения была доказана в моделях на животных, эффективность и безопасность лечения человека не гарантируется.

Разрабатываются синтетические низкомолекулярные агонисты рецептора адипонектина, в частности молекула AdipoRon, которая улучшает чувствительность к инсулину и течение диабета у мышей [111].

Исследований с использованием молекулы висфатина на людях до настоящего времени не было. Висфатин выполняет важную функцию в синтезе никотинамидмононуклеотида. В моделях на мышах с ожирением и СД введение никотинамидмононуклеотида способствует уменьшению толерантности к углеводам и увеличению печеночной чувствительности к инсулину.

Предпринимаются различные попытки лечения ожирения с помощью создания вакцины против ожирения [42]. Существуют исследования, согласно которым иммунизация против грелина приведет к снижению аппетита и веса. В исследовании на мышах было продемонстрировано, что введение моноклональных антител к грелину ингибирует острый грелин-опосредованный орексигенный эффект, однако не имеет длительного действия [112]. Введение антител, направленных на гидролиз октаноил-фрагмента грелина, приводит к образованию неактивного деацилированного грелина, что приводит к более длительному подавлению аппетита [113]. Вакцина против грелина может оказаться полезным инструментом в борьбе с ожирением, однако необходимо выяснить последствия длительной нейтрализации грелина, в числе которых может быть развитие кахексии.

С другой стороны, следует отметить, что введение грелина пациентам, находящимся в кахексии, увеличивает аппетит и вес, соответственно, улучшает их прогноз. Также терапия грелином имеет перспективы применения у пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе и в терминальной стадии — грелин способен увеличивать фракцию выброса левого желудочка, возможно, за счет развития его гипертрофии. В исследовании с внутривенным введением человеческого синтетического грелина в дозе 2 мкг/кг дважды в день в течение трех недель 10 пациентам с хронической сердечной недостаточностью это привело к увеличению фракции выброса левого желудочка за счет увеличения массы миокарда, а также к уменьшению конечно-систолического объема левого желудочка. Более того, у данных пациентов увеличилась мышечная масса

тела и мышечная сила [114]. Интересно отметить, что оперативное лечение по поводу ожирения — шунтирование желудка — приводит к снижению массы тела, в том числе в результате снижения уровня циркулирующего грелина. Уровень грелина у таких пациентов на 77 % ниже по сравнению с худыми людьми [115]. Кроме того, у данных пациентов отсутствует суточное колебание уровня грелина, а также колебания его уровня в зависимости от приема пищи. Механизм снижения уровня циркулирующего грелина у пациентов после операции шунтирования желудка пока не известен.

Заключение

В настоящее время можно говорить о пандемии ожирения. Не всегда диета, физическая активность и модификация образа жизни позволяют предотвратить развитие ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Именно поэтому должны быть хорошо изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе этих кардиометаболических нарушений, для разработки их оптимальной профилактики.

Повышенное накопление жировой ткани при ожирении приводит к дисбалансу синтеза адипокинов, которые могут играть ключевую патофизиологическую роль в развитии атеросклероза, АГ, нарушений углеводного обмена, в том числе в возникновении СД 2-го типа, а также влияют на дальнейшее прогрессирование ожирения. Исследования по изучению влияния адипокинов на эти процессы происходят очень интенсивно, однако многие аспекты до сих пор остаются невыясненными.

В настоящее время также хорошо известно, что не все лица с ожирением имеют высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, такие пациенты рассматриваются как «метаболически здоровые» лица с ожирением. Несмотря на более высокую по сравнению с нормой массу жировой ткани, у таких пациентов сохранена чувствительность к инсулину, у них регистрируется нормальный профиль липидов и маркеров воспаления, а также нормальный уровень АД [116]. Существуют исследования, согласно которым у некоторых пациентов с ИМТ более 40 кг/м² выявляется повышенный уровень адипонектина, что может свидетельствовать о метаболическом здоровье [117]. До сих пор не вполне ясно, какие именно факторы определяют метаболическое здоровье человека даже при наличии ожирения, и отсутствуют единые критерии для определения «метаболического здоровья» [118]. Возможно, дальнейшее изучение адипокинов у метаболически здоровых пациентов позволит уточнить механизмы отсутствия негативного влияния избыточной массы тела.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120, № 16. — P. 1640–1645.
2. Alberti K.G.M.M., Zimmet P. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.
3. Halberg N., Wernstedt-Asterholm I., Scherer P.E. The adipocyte as an endocrine cell // *Endocrinol. Metab. Clin. North America*. — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. 753–768.
4. Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2014. — Vol. 6, № 1. — P. 49.
5. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal proasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 7. — P. 2558–2564.
6. Tsimikas S., Willeit J., Knoflach M. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 1. — P. 107–115.
7. Jacobs M., Van Greevenbroek M.M.J., Van Der Kallen C.J.H. et al. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 39, № 6. — P. 437–444.
8. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *J. Lipid Res.* — 2005. — Vol. 46, № 11. — P. 2347–2355.
9. Lau D.C.W., Dhillion B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // *Am. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 5. — P. 2031–2041.
10. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 92, № 3. — P. 347–355.
11. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94, № 4. — P. 27–31.
12. Hirose H. Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders // *J. Atheroscl. Thromb.* — 2010. — Vol. 17, № 12. — P. 1201–1211.
13. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309–313. / Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, lipid and carbohydrate metabolism in patients with abdominal obesity // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 309–313 [Russian].
14. Wynne K., Stanley S., McGowan B. Appetite control // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 184, № 2. — P. 291–318.
15. Uotani S., Bjorbaek C., Tornoe J., Flier J.S. Functional properties of leptin receptor isoforms: internalization and degra-

dation of leptin and ligand-induced receptor downregulation // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, № 2. — P. 279–286.

16. Gao S., Kinzig K.P., Aja S. et al. Leptin activates hypothalamic acetyl-CoA carboxylase to inhibit food intake // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104, № 44. — P. 17358–17363.

17. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330, № 6. — P. 280–289.

18. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. и др. Значение лептина в формировании метаболического синдрома // *Проблемы женского здоровья*. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 45–56. / Chubenko E.A., Belyaeva O.D., Berkovich O.A. et al. Meaning of leptin in the formation of the metabolic syndrome // *Problems of Women's Health [Problemy Zhenskogo Zdorovia]*. — 2010. — Vol. 5, № 1. — P. 45–56 [Russian].

19. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, № 5. — P. 292–295.

20. Tschöp M., Wawarta R., Riepl R.L. et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels // *J. Endocrinol. Invest.* — 2001. — Vol. 24, № 6. — P. 19–21.

21. Tschöp M., Weyer C., Tataranni P.A. et al. Circulating Ghrelin levels are decreased in human obesity // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, № 4. — P. 707–709.

22. Stepien M., Rosniak-Bak K., Paradowski M. et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, № 11. — P. 13–18.

23. Cowley M.A., Smith R.G., Diano S. et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron*. — 2003. — Vol. 37, № 4. — P. 649–661.

24. Oliver P., Picó C., Serra F. et al. Resistin expression in different adipose tissue depots during rat development // *Mol. Cell Biochem.* — 2003. — Vol. 252, № 1–2. — P. 397–400.

25. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J. et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 300, № 2. — P. 472–476.

26. Savage D.B., Sewter C.P., Klenk E.S. et al. S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, № 10. — P. 2199–2202.

27. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 10. — P. 4848–4856.

28. Jain S.H., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 5. — P. 903–908.

29. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, № 10. — P. 2911–2916.

30. Curat C.A., Wegner V., Sengenès C. et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49, № 4. — P. 744–747.

31. Pagano C., Pilon C., Olivieri M. 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. — Vol. 91, № 8. — P. 3165–3170.

32. Haider D.G., Holzer G., Schaller G. et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 43, № 4. — P. 548–549.

33. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Janowska J. et al. Serum concentration of visfatin in obese women // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56, № 8. — P. 1131–1134.

34. Jin H., Jiang B., Tang J. et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 79, № 3. — P. 412–418.

35. Michalska M., Iwan-Ziętek I., Gniłka W. PAI-1 and $\alpha 2$ -AP in patients with morbid obesity // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 22, № 6. — P. 801–807.

36. Natali A., Toschi E., Baldeweg S. et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, № 4. — P. 1133–1140.

37. Ma L.J., Mao S.L., Taylor K.L. et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1 // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, № 2. — P. 336–346.

38. Schaefer K., Fujisawa K., Konstantinides S., Loskutov D.J. Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic ob/ob mice // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15, № 10. — P. 1840–1842.

39. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9468. — P. 1415–1428.

40. Ianniello F., Quagliozzi L., Caruso A., Paradisi G. Low adiponectin in overweight/obese women: association with diabetes during pregnancy // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2013. — Vol. 17, № 23. — P. 3197–3205.

41. Mojiminiyi O.A., Abdella N.A. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2007. — Vol. 67, № 2. — P. 215–225.

42. Monteiro M.P. Anti-ghrelin vaccine for obesity: a feasible alternative to dieting? // *Expert Rev. Vaccines*. — 2011. — Vol. 10, № 10. — P. 1363–1365.

43. Gauna C., Meyler F.M., Janssen J.A. et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 10. — P. 5035–5042.

44. Broglio F., Prodham F., Riganti F. et al. The continuous infusion of acylated ghrelin enhances growth hormone secretion and worsens glucose metabolism in humans // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 788–794.

45. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature*. — 2001. — Vol. 409, № 6818. — P. 307–312.

46. Walcher D., Hess K., Berger R. et al. Resistin: a newly identified chemokine for human CD4-positivelymphocytes // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — Vol. 85, № 1. — P. 167–174.

47. Morash B.A., Wilkinson D., Ur E. et al. Resistin expression and regulation in mouse pituitary // *FEBS Lett.* — 2002. — Vol. 526, № 1–3. — P. 26–30.

48. Qatanani M., Szwegold N.R., Greaves D.R. et al. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119, № 3. — P. 531–539.

49. Chen B.H., Song Y., Ding E.L. et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 329–334.

50. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 22, № 7. — P. 259–265.

51. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin // *Science*. — 2005. — Vol. 307, № 5708. — P. 426–430.
52. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Retraction // *Science*. — 2007. — Vol. 318, № 5850. — P. 565.
53. Brown J.E., Onyango D.J., Ramanjaneya M. et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic β -cells // *J. Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 44, № 3. — P. 171–178.
54. Cheng Q., Dong W., Qian L. et al. Visfatin inhibits apoptosis of pancreatic β -cell line, MIN6, via the mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathway // *J. Mol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 47, № 1. — P. 13–21.
55. Festa A., D'Agostino R. Jr., Mykkanen L. et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 3. — P. 562–568.
56. Festa A., Williams K., Tracy R.P. et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 14. — P. 1753–1759.
57. Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J. et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2013. — Vol. 15, № 1. — P. 14–33.
58. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K. et al. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25, № 6. — P. 971–976.
59. Allison M.A., Ix J.H., Morgan C. et al. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Hum. Hypertens.* — 2013. — Vol. 27, № 10. — P. 617–622.
60. Vadalacca M. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus // *Intern. Emerg. Med.* — 2013. — Vol. 8, № 8. — P. 705–712.
61. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J. et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 496–501.
62. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 1072–1079.
63. Shirasaka T., Takasaki M., Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins // *Am. J. Physiol.-Regulatory Integrative Comparative Physiol.* — 2003. — Vol. 284, № 3. — P. 639–651.
64. Singhal A., Farooqi I.S., Cole T.J. et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 15. — P. 1919–1924.
65. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fujii K., Abe I., Iida M. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 40, № 5. — P. 694–699.
66. Iglesias M.J., Pineiro R., Blanco M. et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 62, № 3. — P. 481–488.
67. Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J., Catalan V. et al. Association of plasma acylated ghrelin with blood pressure and left ventricular mass in patients with metabolic syndrome // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28, № 3. — P. 560–567.
68. Ukkola O., Paakko T., Kesaniemi Y.A. Ghrelin and its promoter variant associated with cardiac hypertrophy // *J. Hum. Hypertens.* — 2012. — Vol. 26, № 7. — P. 452–457.
69. Vallejo S., Romacho T., Angulo J. et al. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, № 11. — e27299.
70. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21, № 7. — P. 1185–1191.
71. Smits M.M., Woudstra P., Utzschneider K.M. et al. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis // *Ann. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 23, № 7. — P. 415–421.
72. Karasek D., Vaverkova H., Halenka M. et al. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2013. — Vol. 157, № 1. — P. 41–49.
73. Sakamoto M., Suzuki H., Hayashi T. et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 118.
74. Kim K.N., Kim K.M., Kim B.T. et al. Relationship of plasminogen activator inhibitor 1 gene 4G/5G polymorphisms to hypertension in Korean women // *Chin. Med. J. (Engl)*. — 2012. — Vol. 125, № 7. — P. 1249–1253.
75. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Adiponectin and metabolic syndrome // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 29–33.
76. Xydakis A.M., Case C.C., Jones P.H. et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2697–2703.
77. Lee H.-S., Lee M., Joung H. Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women // *Asia Pacific J. Clin. Nutrition*. — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 10–15.
78. Pala L., Monami M., Ciani S. et al. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study // *J. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 253428. — doi: 10.1155/2012/253428
79. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis // *Metab. Clin. Experiment.* — 2014. — Vol. 63, № 9. — P. 1157–1166.
80. Cooke J.P., Oka R.K. Does leptin cause vascular disease? // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 15. — P. 1904–1905.
81. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro // *Exp. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 33, № 2. — P. 95–102.
82. Artwohl M., Roden M., Holzenbein T. et al. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 26, № 4. — P. 577–580.
83. O'Rourke L., Gronning L.M., Yeaman S.J., Shepherd P.R. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 45. — P. 42557–42562.
84. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science*. — 1998. — Vol. 281, № 5383. — P. 1683–1386.
85. Van Dielen F.M.H., Van't Veer C., Schols A.M. et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals // *Intern. J. Obes.* — 2001. — Vol. 25, № 12. — P. 1759–1766.

86. Konstantinides S., Schafer K., Koschnick S., Loskutoff D.J. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108, № 10. — P. 1533–1540.
87. Tesaro M., Schinzari F., Iantorno M. et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 19. — P. 2986–2992.
88. Li W.G., Gavrilu D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 18. — P. 2221–2226.
89. Kawanami D., Maemura K., Takeda N. et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 314, № 2. — P. 415–419.
90. Lee T.S., Lin C.Y., Tsai J.Y. et al. Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages // *Life Sci.* — 2009. — Vol. 84, № 3–4. — P. 97–104.
91. Piestrzeniewicz K., Łuczak K., Komorowski J. et al. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, № 4. — P. 488–493.
92. Choi H.Y., Kim S., Yang S.J. et al. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31, № 4. — P. 944–949.
93. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 7. — P. 932–939.
94. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R. et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, № 2. — P. 379–380.
95. Wang H., Chen D.Y., Cao J. et al. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome // *Chin. Med. Sci. J.* — 2009. — Vol. 24, № 3. — P. 161–166.
96. On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71, № 6. — P. 868–873.
97. Krecki R., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z. et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 26–32.
98. Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H. et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2011. — Vol. 18, № 2. — P. 108–114.
99. Cabrera de León A., Almeida González D., González Hernández A. et al. The association of resistin with coronary disease in the general population // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2014. — Vol. 21, № 3. — P. 273–281.
100. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circul. J.* — 2009. — Vol. 73, № 4. — P. 595–601.
101. Kong Q.X., Xia M., Liang R.Q. et al. Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease // *Singapore Med. J.* — 2014. — Vol. 55, № 7. — P. 383–387.
102. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M. et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 8. — P. 972–980.
103. Kim S.R., Bae S.K., Choi K.S. et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* — 2007. — Vol. 357, № 1. — P. 150–156.
104. Xiao J., Xiao Z.J., Liu Z.G. et al. Involvement of dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 in visfatin-enhanced angiogenic function of endothelial cells // *Diabetes/Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 25, № 3. — P. 242–249.
105. Moulton K.S. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2006. — Vol. 17, № 5. — P. 548–555.
106. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 3. — P. 1748–1758.
107. Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 24. — P. 1792–1801.
108. Schneiderman J., Sawdey M.S., Keeton M.R. et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1992. — Vol. 89, № 15. — P. 6998–7002.
109. DePaoli A.M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 223, № 1. — P. 71–81.
110. Amylin Pharmaceuticals, Inc. Takeda Pharmaceutical Company Limited Amylin and Takeda Discontinue Development of Pramlintide/Metreleptin Combination Treatment for Obesity Following Commercial Reassessment of the Program // *Newsroom.* — July–September 2011.
111. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M. et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity // *Nature.* — 2013. — Vol. 503, № 7477. — P. 493–499.
112. Lu S.C., Xu J., Chinookoswong N. et al. An acyl-ghrelin-specific neutralizing antibody inhibits the acute ghrelin-mediated orexigenic effects in mice // *Mol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 75, № 4. — P. 901–907.
113. Mayorov A.V., Amara N., Chang J.Y. et al. Catalytic antibody degradation of ghrelin increases whole-body metabolic rate and reduces refeeding in fasting mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, № 45. — P. 17487–17492.
114. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 24. — P. 3674–3679.
115. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 21. — P. 1623–1630.
116. Alfadda A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects // *Int. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 170434. — doi: 10.1155/2014/170434
117. Aguilar-Salinas C., García E., Robles L. et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 10. — P. 4075–4079.
118. Karelis A.D. Metabolically healthy but obese individuals // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9646. — P. 1281–1283.