

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200106

ЭФФЕКТЫ БИОМАРКЕРОВ, СЕКРЕТИРУЕМЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ АДИПОЦИТАМИ, НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В.И. Облаухова, Ю.И. Рагино

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В литературном обзоре освещены результаты проведенных в мире исследований последних лет, посвященных изучению биохимических факторов, секретируемых висцеральными адипоцитами и влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы. Описаны результаты исследований таких биомолекул, как лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, тканевой фактор, липопроотеинлипаза, аполипотеин Е, факторы комплемента, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, висфатин, протеины ренин-ангиотензиновой системы, апелин, оментин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 типа, ретинол-связывающий протеин 4 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, висцеральный адипоцит, биомаркеры.

Исследования последних лет показывают, что висцеральная жировая ткань служит не только для накопления энергетических субстратов, но и является своеобразной эндокринной железой, которая продуцирует множество различных веществ, действующих как на местном, так и на системном уровне. Продукты секреции клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов) являются гормонами (лептин, адипонектин, резистин), провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.), протеинами ренин-ангиотензиновой системы, некоторые вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз (ингибитор активатора плазминогена-1 и др.). Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов представлены на рис. 1 [1].

В данном литературном обзоре рассматриваются эффекты некоторых важных биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами, на сердечно-сосудистую систему. Проведен поиск в PubMed, Scopus, Google Scholar. Дата последнего поиска – декабрь 2019 года для всех баз данных. Языковые ограничения не применялись.

ЛЕПТИН

Этот гормон впервые выделен в 1994 г. после расшифровки гена *OB* (гена ожирения). Он представляет собой белок с молекулярной массой 16 кДа, в состав которого входит 167 аминокислот; имеет внутримолекулярную дисульфидную связь, в крови циркулирует в виде мономера [2, 3].

В исследованиях последних лет изучался вклад лептина в ремоделирование сердца при сердечной недостаточности, а также возможность объяснить парадокс ожирения влиянием лептина на метаболизм, апоптоз, ремоделирование внеклеточного матрикса и гипертрофию. Кроме того, ожирение и гиперлептинемия часто связаны с гипертонией. Нельзя отрицать и прямого воздействия лептина на такие факторы, как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и тромбоз [4]. К сожалению, применить результаты фундаментальных научных исследований *in vitro* или на животных моделях на физиологию человека оказалось достаточно непросто.

Предполагается, что лептин может быть важным связующим звеном между ожирением и

Облаухова Вероника Игоревна – аспирант НИИТМП – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: nikamedicine@mail.ru
Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф. РАН, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТМП – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: ragino@mail.ru

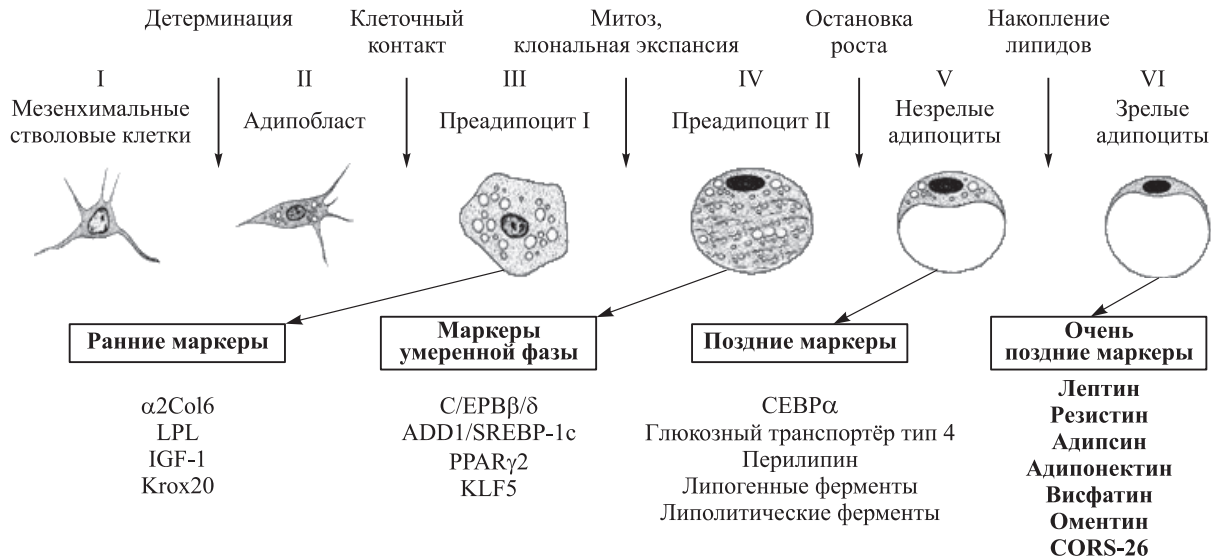


Рис. 1. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов (по [1] с модификацией)

развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Это, возможно, обусловлено различными эффектами лептина: влиянием на артериальное давление, агрегацию тромбоцитов, формирование артериального тромбоза и воспалительный сосудистый ответ. Считается, что высокий уровень лептина связан с низкой артериальной растяжимостью и участвует в патогенезе атеросклероза через механизмы, отличные от сосудистой релаксации. Наблюдалась зависимость между концентрацией лептина в сыворотке крови и различными сердечно-сосудистыми рисками, включая инсульт, хроническую сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда (ОИМ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и гипертрофию левого желудочка [5].

Анализ данных 6239 пациентов (средний возраст 47 лет; 3336 женщин) с измерением сывороточного лептина и полной оценкой сердечно-сосудистых факторов риска из Национального обследования здоровья и питания (NHANES III) показал, что высокий уровень лептина достоверно и независимо связан с ОИМ/инсультом у мужчин (отношение шансов (ОШ) 2,41, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) от 1,20 до 4,93) и у женщин (ОШ 4,26, 95 % ДИ от 1,75 до 10,73); с ОИМ у мужчин (ОШ 3,16, 95 % ДИ от 1,40 до 7,37) и женщин (ОШ 3,96, 95 % ДИ от 1,29 до 12,72) и с инсультом у женщин (ОШ 3,20, 95 % ДИ от 1,04 до 10,54), но не у мужчин (ОШ 1,37 95 % CI 0,38 до 3,88) [6].

Есть доказательства, подтверждающие и несколько потенциально полезных эффектов лептина. В частности, A.U. Momin et al. сообщают,

что гормон является эндотелий-независимым вазодилатором у пациентов с ИБС [7]. Лептин также может активировать эндотелиальные клетки-предшественники взрослого человека и способствовать ангиогенезу [8].

Интересным представляется исследование отношения лептин/адипонектин. Как показали R.J.W.H. Kappelle et al. [9] в когортном исследовании «случай–контроль» на мужчинах, с учетом возраста частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была связана с содержанием в плазме крови лептина, адипонектина и отношением лептин/адипонектин ($p = 0,001$). После корректировки результатов при стандартизации на курение, окружность талии, гипертонию, микроальбуминурию, отношение триглицериды / липопротеины высокой плотности (ЛПВП), С-реактивный протеин (СРП) и индекс НОМА-IR статистическую значимость утратили взаимосвязи частоты ССЗ с уровнем лептина и адипонектина. Таким образом, по заключению авторов, именно отношение лептин/адипонектин может быть наиболее чувствительным маркером ССЗ у мужчин по сравнению с изолированными концентрациями лептина и адипонектина.

АДИПОНЕКТИН

В 1995–1996 г. независимо друг от друга японские и американские ученые открыли еще один белковый гормон, синтезируемый адипоцитами, — адипонектин, название которого имеет многочисленные синонимы: ACRp30 (adi-

poscyte complement-related protein 30 kDa), adipoQ и GBP28 (gelatin-binding protein 28 kDa). Адипонектин является продуктом гена *apM1* (adipose most abundant gene transcript 1), который локализуется на хромосоме 3q27. Это коллагеноподобный белок, представляющий собой полипептид с молекулярной массой 30 кДа, содержащий 244 аминокислотных остатка, сходный по структуре с молекулой коллагена и фактора некроза опухолей бета (ФНО-бета) и циркулирующий в крови в восьми различных изоформах. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием.

Адипонектин — один из немногих адипокинов, оказывающих положительное влияние на чувствительность к инсулину и сердечно-сосудистую систему. Клинические исследования выявили, что дефицит адипонектина (гипоадипонектинемия) является независимым фактором риска ССЗ. Адипонектин защищает сердечно-сосудистую систему благодаря своим сосудорасширяющим, антиапоптотическим, противовоспалительным и антиоксидантным свойствам как в сердечных, так и в сосудистых клетках [10].

В отличие от большинства других адипокинов, уровень адипонектина в плазме крови снижается при ожирении и связанных с ним патологиях, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и ССЗ [10]. Как экспрессия мРНК гена адипонектина, так и секреция олигомерного адипонектина с высокой молекулярной массой нарушаются в жировой ткани у лиц с ожирением [11]. Эпидемиологические исследования в различных этнических группах показывают, что низкий уровень адипонектина в сыворотке крови, особенно его олигомера HMW, является независимым фактором риска развития ССЗ [12]. J. Frystyk et al. показали сильную корреляцию между гипоадипонектинемией и ИБС. Напротив, высокий уровень адипонектина в плазме крови сопряжен с уменьшением риска ИБС независимо от других факторов риска [13]. Гипоадипонектинемия независимо связана с эндотелиальной дисфункцией у пациентов с диабетом [14]. Обратная корреляция между толщиной комплекса «интима — медиа» и концентрацией адипонектина в сыворотке крови наблюдалась в нескольких клинических когортах, которые включали как здоровых людей, так и лиц с СД обоих полов [15–17]. Более того, отношение содержания лептина к содержанию адипонектина прямо пропорционально связано с толщиной комплекса «интима — медиа» сосудистой стенки [18, 19] и было предложено в качестве атеросклеротического индекса у пациентов с СД2 [20].

Гиперадипонектинемия также является независимым фактором риска развития диабе-

тической кардиомиопатии. У здоровых людей уровень общего адипонектина и адипонектина с высокой молекулярной массой в крови связан с гипертрофией левого желудочка независимо от возраста и метаболических факторов [21, 22]. Подобная ассоциация также наблюдалась у лиц с ожирением [23]. Эти парадоксальные наблюдения можно объяснить развитием «резистентности к адипонектину» [24, 25] с возрастом и прогрессированием ССЗ. Следует отметить, что в упомянутых исследованиях не проводилось измерение содержания различных олигомерных изоформ адипонектина. Следовательно, возможно, снижение концентрации адипонектина с высокой молекулярной массой, который является основной биологически активной формой, происходит в упомянутых условиях гиперадипонектинемии.

РЕЗИСТИН

В 2001 г. выделен полипептид, названный резистином, который секретируется преимущественно преадипоцитами и, в меньшей степени, зрелыми адипоцитами, в основном абдоминальной локализации [26, 27]. Резистин, или адипоцит-специфический секреторный фактор (ADSF/FIZZ3), состоит из 114 аминокислотных остатков и принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков, называемых резистинподобными (resistin-like molecules, RELM) или FIZZ-молекулами, вовлеченных в процессы воспаления. Ген резистина локализуется на хромосоме 19p13.3.

Получены данные, свидетельствующие о том, что ССЗ сопровождаются изменениями в уровнях сывороточного резистина. Так, в исследовании, включавшем 220 человек с болью в груди, показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) уровень сывороточного резистина значимо больше ($1,18 \pm 0,48$ мг/л), чем у больных стабильной стенокардией ($0,66 \pm 0,40$ мг/л). В группе ОКС повышенный уровень резистина в сыворотке достоверно коррелировал с содержанием высокочувствительного сывороточного СРП, количеством лейкоцитов и коронарных сосудов со стенозами >50 %. В целом сывороточный резистин был признан сильным фактором риска для ОКС [28]. Похожее исследование продемонстрировало значительное увеличение уровня резистина в плазме крови пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и группой контроля, который положительно коррелировал с содержанием в крови маркеров воспаления и активации эндотелия, таких как лейкоциты, СРП и эндотелин-1 [29].

Кроме того, резистин был независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и рестеноз у пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику [30–32]. В дополнение к этому в Европейском когортном исследовании по раку и питанию (Потсдамское исследование, 26 490 пациентов среднего возраста без ОИМ или инсульта в анамнезе с относительным риском 2,09) предложено исследовать уровень резистина в плазме крови (с поправкой на СРП), чтобы предсказать развитие ОИМ [33]. Другие исследования также выявили повышенный уровень резистина у пациентов с ОКС и его связь с тяжелым повреждением миокарда и плохим прогнозом [28, 34, 35].

Высокий уровень резистина, по-видимому, связан с плохим исходом после атеротромботического ишемического инсульта независимо от других неблагоприятных предикторов [36]. Тем не менее в некоторых исследованиях не обнаружено связи между повышенным уровнем циркулирующего в крови резистина и распространенностью или исходом ИБС [37–40]. Такие расхождения могут быть связаны с различной демографией исследуемых групп, дизайном исследований и критериями отбора пациентов, а также с различными методами анализа. Все эти данные свидетельствуют о том, что резистин играет значительную роль в патогенезе ССЗ, и в настоящее время проводится определение его роли в атерогенезе и ОКС.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) экспрессируется лимфоцитами и адипоцитами и обладает ауто- и паракринными эффектами. Уровень цитокина в жировой ткани коррелирует с ее массой и гиперинсулинемией. ФНО-альфа стимулирует секрецию лептина, и действие его опосредовано интерлейкином-1 (ИЛ-1). Введение ФНО-альфа животным вызывает уменьшение потребления пищи, задержку опорожнения желудка, ингибирует действие инсулина, модулирует уровни глюкагона и глюкокортикоидов, стимулирует термогенез. Вследствие повышенной секреции ФНО-альфа и ИЛ-6 висцеральный жир оказывает провоспалительный эффект. Данные провоспалительные цитокины активируют фактор транскрипции ответа на окислительный стресс NF-κB [41].

Эндотелий сосудов является специфической мишенью для ФНО-альфа, который увеличивает в нем экспрессию многих провоспалительных, прокоагулянтных, пролиферативных и проапоптотических генов [42]. Общим начальным эта-

пом для этих изменений служит снижение биодоступности NO, что вторично по отношению к увеличению ингибирования NO активными формами кислорода и/или уменьшению синтеза NO. Повреждения сосудов, связанные с основными факторами риска ССЗ [43], характеризуются эндотелиальной дисфункцией, образованием и высвобождением воспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, длительной активацией систем, генерирующих активные формы кислорода, и, в конечном итоге, снижением эндотелиальной биодоступности NO.

На изолированных коронарных артериях крыс линии Zucker, страдающих ожирением (Zucker obese fatty rats) [44], показано, что активация продукции супероксидного анион-радикала ослабляет вазодилатацию, и концентрация циркулирующего ФНО-альфа повышается. Ингибирование образования супероксида [45] или снижение его стационарной концентрации [46] восстанавливает вазодилатацию. У пожилых крыс повышается уровень ФНО-альфа в крови, что связано с дисфункцией эндотелия в коронарных артериях [47], а хроническое ингибирование ФНО-альфа улучшает замедление кровотока в брыжеечных артериях пожилых крыс [48]. Таким образом, ФНО-альфа ослабляет вазодилатацию главным образом за счет снижения биодоступности NO, в том числе за счет увеличения образования активных форм кислорода.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

История открытия этого суперсемейства, которое включает в себя 11 цитокинов, началась с исследований патогенеза лихорадки E. Menkin и P. Beeson в 1943–1948 гг. [49]. ИЛ-1 является апикальным провоспалительным медиатором при остром и хроническом воспалении и мощным индуктором врожденного иммунного ответа. Он индуцирует синтез и экспрессию нескольких сотен медиаторов вторичной альтерации, а также стимулирует свою собственную продукцию и процессинг — этот шаг является ключевым в патогенезе многих аутовоспалительных заболеваний [50, 51]. ИЛ-1 впервые описан I. Gery с коллегами в 1972 г. как фактор, активирующий лимфоциты. А уже в 1984 г. появилось первое сообщение о комплементарной ДНК ИЛ-1-бета у человека и ИЛ-1-альфа у мышей [52, 53]. С тех пор в суперсемейство ИЛ-1 включили 11 цитокинов, которые имеют сходную структуру генов.

Семейство ИЛ-1 относится к врожденной иммунной системе и включает в себя большое количество компонентов с несколькими лигандами и антагонистами рецепторов. Все, кроме одного из членов этой семьи, играют провоспа-

лительную роль [2]. ИЛ-1 оказывает свое биологическое действие через Толл-рецептор ИЛ-1 (TIR) – внутриклеточный домен, способный реагировать на различные раздражители, такие как инфекции или повреждение тканей, и активировать воспалительный ответ с помощью белка первичной реакции цитоплазматической миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). Эта сигнальная трансдукция последовательно активирует сигнальные пути, опосредованные NF-κB и митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [2]. Сложная система антагонистов, включая природный ИЛ-1-рецепторный антагонист, физиологически уравнивает мощный воспалительный ответ, вызванный ИЛ-1.

Наиболее важную роль в развитии различных ССЗ, включая атеросклероз, ОИМ, миокардит, дилатационную кардиомиопатию, инфекционный эндокардит или кардиомиопатию, играют ИЛ-1-альфа, ИЛ-1-бета вместе с их негативным регулятором – антагонистом рецептора ИЛ-1. Все остальные вариации гена ИЛ-1 также ассоциированы с повышенным риском ССЗ.

Два родственных гена кодируют два разных белка (ИЛ-1-альфа и ИЛ-1-бета), связывающие один и тот же рецептор (тип I). ИЛ-1-альфа синтезируется как полностью активный пептид, который остается связанным с мембраной или может высвободиться из цитоплазмы во время гибели клеток. Таким образом, ИЛ-1-альфа участвует более заметно в локальном ответе на повреждение и, реже, в системном воспалительном ответе [49, 50]. ИЛ-1-бета, основная форма циркулирующего ИЛ-1, первоначально синтезируется в качестве предшественника, его превращение в активный цитокин катализируется каспазой-1 [49]. Каспаза-1 также участвует в секреции активного ИЛ-1, который затем может связываться с мембранным рецептором ИЛ-1 в той же клетке, соседней клетке или в клетках-мишенях [50].

Активация воспаления после повреждения ткани вызывает локальное повышение количества ИЛ-1-бета, что значительно усиливает ответ, стимулируя активность металлопротеиназ, привлекая большее количество воспалительных клеток, и, в конечном счете, индуцируя их гибель (пироптоз) [54, 55]. Иными словами, активная форма ИЛ-1 является результатом превращения неактивного предшественника через путь NLRP3/каспазы после инфекционного/воспалительного стимула. ИЛ-1-бета обладает различными биологическими эффектами, увеличение его продукции ассоциировано с активностью атеросклероза, ИБС и ремоделированием после ОИМ.

ИЛ-1-альфа является конститутивно активным в отношении различных типов клеток, свя-

зываясь с тем же рецептором, что и ИЛ-1-бета, и таким образом оказывая сходные эффекты. Физиологически ИЛ-1-альфа действует как сигнал опасности в ответ на стерильные раздражители, главным образом из-за гибели клеток в результате процессов некроза, возникающих при ОИМ или инсульте. Необходимо отметить, что ИЛ-1 синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-клетками и фибробластами. Помимо этого он является продуктом секреции адипоцитов, влияющим на развитие инсулинрезистентности и метаболических нарушений [56].

ИНТЕРЛЕЙКИН-6

Известно, что у людей приблизительно треть циркулирующего ИЛ-6 происходит из жировой ткани; его содержание в висцеральном жире больше, чем в подкожном [56]. Кроме того, ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, сосудистым эндотелием, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммунными [57]. Рецепторы ИЛ-6 гомологичны рецепторам лептина и существуют в виде двух форм: связанной с мембраной и растворимой.

Секретируемый ИЛ-6 состоит из 184 аминокислотных остатков и имеет молекулярный вес 21 кДа. Как и в случае с другими цитокинами, в зависимости от степени гликозилирования наблюдается гетерогенность ИЛ-6 по молекулярному весу. Биологическое действие ИЛ-6 на клетки реализуется через взаимодействие с рецептором, который представляет собой мономер, включающий 468 аминокислотных остатков. Число рецепторов, экспрессирующихся на клеточной поверхности, варьирует в зависимости от типа клеток и в среднем составляет около 1,5 тысяч молекул на одну клетку. ИЛ-6 выполняет свои биологические функции через два сигнальных пути: классический (через мембранно-связанный рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6-R), который отвечает за противовоспалительные процессы), и трансигнальный (через растворимый рецептор ИЛ-6 (sИЛ-6-R), который участвует в провоспалительных процессах) [58].

Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ИЛ-1 и ФНО. Однако основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунных клетках, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Этот ци-

токин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопоэза. Кроме того, ИЛ-6 опосредует острые и хронические воспалительные реакции и регулирует реакцию острой фазы в гепатоцитах, которая включает синтез СРП [59].

Сосудистые эффекты ИЛ-6 варьируются в зависимости от условий эксперимента. У мышей дикого типа и дефицитных по аро Е инъекция рекомбинантного ИЛ-6 в супрафизиологических дозах усиливала атеросклероз [60]. Однако на ранней стадии делеция гена ИЛ-6 у дефицитных по аро Е животных, в отличие от контрольных, не влияла на заболевание, тогда как на более поздних стадиях усиливала атеросклероз [61]. Атеросклеротические бляшки человека содержат ИЛ-6, а высокий уровень ИЛ-6 в плазме ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у людей без выраженных ССЗ и у пациентов с ОКС. Крупномасштабный анализ 34 генетических исследований, включивший 25 458 случаев ИБС и 100 740 случаев контроля полиморфизмов гена ИЛ-6-R с сердечно-сосудистыми событиями, показал, что полиморфизм rs7529229 ИЛ-6-R, который ассоциируется с повышенным уровнем растворимого ИЛ-6-R в плазме крови, и более низкое содержание СРП также связаны со уменьшением частоты заболеваний коронарных артерий [62]. Схожие результаты двух независимых генетических исследований устанавливают причинную связь между сигналингом ИЛ-6 и атеросклерозом. Таким образом, ИЛ-6-R представляет собой привлекательную потенциальную терапевтическую мишень при ИБС.

ИНТЕРЛЕЙКИН-8

ИЛ-8 (синоним CXCL8) — хемокин [63], который впервые был охарактеризован в 1987 г. С тех пор знания о его функции в активации лейкоцитов и роли в патогенезе атеросклероза быстро развивались. ИЛ-8 активно секретируется во внеклеточное пространство в результате разнообразных клеточных стимулов. Это небольшой белок; его зрелая, полностью активная форма содержит всего 72 аминокислоты. Ген ИЛ-8 кодирует белок из 99 аминокислот, который затем расщепляется до биологически активного пептида либо из 77 аминокислот (в неиммунных клетках), либо из 72 аминокислот (в моноцитах и макрофагах) [64].

ИЛ-8 секретируют практически все ядродержащие клетки [63, 64], однако основными источниками ИЛ-8 обычно являются моноциты и макрофаги. ИЛ-8 несет основную ответственность за рекрутирование моноцитов и нейтрофилов — клеток острого воспалительного ответа [65]. *In vivo* хемотаксический градиент может быть создан путем связывания ИЛ-8 с белками

базальной мембраны, помогая привести клетки к очагу воспаления и удерживая их в нем. В дополнение к рекрутированию клеток, ИЛ-8 способствует активации моноцитов и нейтрофилов.

Биологические эффекты ИЛ-8 опосредуются путем связывания цитокина с двумя рецепторами клеточной поверхности — CXCR1 и CXCR2. ИЛ-8 устойчив к температуре и протеолизу, а также относительно устойчив к кислой среде. Эти биохимические характеристики объясняют его достаточно длительное присутствие в местах острого воспаления.

ИЛ-8 появляется на ранней стадии воспалительного ответа, но остается активным в течение длительного периода времени — несколько дней и даже недель. Это отличает его от других воспалительных цитокинов, которые обычно вырабатываются и метаболизируются *in vivo* в течение нескольких часов. ИЛ-8 очень чувствителен к окислителям, а антиоксиданты существенно снижают экспрессию гена ИЛ-8 [66]. Роль окислителей в регуляции ИЛ-8 и других хемокинов имеет значение в патогенезе ССЗ, при которых индуцированный ишемией окислительный стресс является одновременно маркером заболевания и потенциальной терапевтической мишенью.

Существует большое количество данных о роли ИЛ-8 в патогенезе атеросклероза. Особый интерес исследователей вызывает вопрос, является ли ИЛ-8 предиктором краткосрочных и долгосрочных исходов у пациентов с ИБС. Т. Inoue et al. определяли прогностическую значимость содержания 10 цитокинов в сыворотке крови при оценке долгосрочных исходов у пациентов со стабильной ИБС, подтвержденной ангиографией. Авторы пришли к выводу, что ИЛ-8 был единственным цитокином, который предсказывал сердечно-сосудистые осложнения, делая это независимо от других девяти цитокинов и высокочувствительного СРП [67]. Panichi V. et al. продемонстрировали, что ИЛ-8 является сильным независимым прогностическим фактором для сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [68]. В большом исследовании «случай—контроль» С. Herder et al. обнаружили, что исходные концентрации ИЛ-8 значительно выше при ИБС, чем у лиц без нее, однако корректировка на дальнейшие сердечно-сосудистые и иммунологические факторы риска ослабила наблюдаемую связь, и авторы пришли к выводу, что повышение в крови содержания ИЛ-8 предшествует развитию ИБС, но не представляет собой независимый фактор риска [69].

Не менее результативными были и исследования в области интервенционной кардиологии, которые показали, что более низкий уровень

ИЛ-8 после кардиоваскулярных вмешательств прогностически более благоприятен в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов заболевания [70, 71]. Наконец, ИЛ-8 был оценен как маркер атеросклероза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, но без ИБС. C.S. Kim et al. продемонстрировали, что уровень циркулирующего моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1 типа (MCP-1) и ИЛ-8 связан с некоторыми параметрами, увеличенными при ожирении, — индекс массы тела, окружность талии, уровни в крови СРП, ИЛ-6, содержание холестерина ЛПВП, НОМА-IR. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующий MCP-1 и/или ИЛ-8 могут быть потенциальными маркерами, связывающими ожирение с метаболическими осложнениями, такими как атеросклероз и СД2 [72].

ИНТЕРЛЕЙКИН-10

Впервые сообщение об интерлейкине-10 как об иммунном медиаторе было сделано в 1989 г. D.F. Fiorentino et al. [73]. Основными источниками ИЛ-10 являются макрофаги, тучные клетки, Т-киллеры, эозинофилы, нейтрофилы, В-клетки, некоторые подтипы Т-клеток и жировая ткань. Человеческий ИЛ-10 представляет собой гомодимер, состоящий из двух полипептидных цепей по 160 аминокислот в каждой. Биологическая активность ИЛ-10 определяется типом клеток, продуцирующих этот цитокин, а также типом клеток, отвечающим на него. ИЛ-10 действует через рецепторный комплекс, состоящий из двух белков-рецепторов 1 типа к ИЛ-10 (ИЛ-10-R1) и двух белков рецепторов 2 типа (ИЛ-10-R2) [74].

ИЛ-10 контролирует уровень активных форм циклооксигеназы. G. Sikka et al. показали, что недостаток ИЛ-10 вызывает активацию циклооксигеназы и, как следствие, рецептора тромбосана, приводя к эндотелиальной и сердечной дисфункции у мышей. У мышей с низким уровнем ИЛ-10 с возрастом развивается сердечная и сосудистая дисфункция [75]. В свою очередь S.P. Didion et al. выявили, что эндогенный ИЛ-10 ограничивает также опосредованные ангиотензином II окислительный стресс и сосудистую дисфункцию как *in vitro*, так и *in vivo*, подтвердив тем самым, что, по крайней мере, некоторые защитные эффекты ИЛ-10 могут происходить и в стенке сосуда [76].

В то же время противоречивые данные получили A. Malarstig et al. в большом исследовании пациентов с ОКС, которое показало, что повышенный исходный уровень ИЛ-10 является независимым предиктором повышенного риска последующего развития смерти и ОИМ через

один год [77]. Это подтверждает и исследование E. Cavusoglu et al., обнаружившее, что увеличение содержания ИЛ-10 в плазме независимо связано с повышением риска смерти и нефатального инфаркта миокарда при 5-летнем наблюдении в группе мужчин с ОКС, которые были направлены на коронарную ангиографию. Кроме того, прогностическая сила ИЛ-10 в этом отношении не зависела от других биомаркеров, включая высокочувствительный СРП, и была сравнима с их прогностической силой [78]. Повышенный уровень ИЛ-10 был также обнаружен у пациентов с острым миокардитом, после чего ИЛ-10 был предложен в качестве патогенного биомаркера, который может помочь различить острый миокардит и ОИМ [79]. Увеличение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови ассоциировано и с более высокой частотой последующих неблагоприятных событий у пациентов с кардиомиопатией [80].

Таким образом, ИЛ-10, первоначально известный как противовоспалительный цитокин, оказывающий плейотропное действие на организм, вероятно, играет неоднозначную роль в заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

ТКАНЕВОЙ ФАКТОР

Тканевой фактор (ТФ) является интегральным мембранно-связанным гликопротеином (47 кДа), который требует наличия специфических фосфолипидов для функционирования. Он служит как рецептором, так и важным кофактором для факторов свертывания крови VII и VIIa в инициации прокоагулянтной активности клеточной поверхности. Изначально ТФ был отнесен к факторам внешнего пути коагуляции (прямо активирует фактор VII, который, в свою очередь, активирует фактор X). Сейчас также известно, что ТФ активирует фактор X через внутренний путь, активируя фактор IX, который далее активирует фактор X. Бимолекулярный комплекс ТФ и фактора VII или VIIa активирует факторы IX и X через ограниченный протеолиз, приводя в итоге к генерации тромбина и формированию фибрина. Как сильный инициатор коагуляции, ТФ является важнейшим звеном в гемостазе и тромбогенезе. В целом ТФ отсутствует в клетках сосудистого эндотелия, в случае же присутствия конформация не позволяет ему взаимодействовать с фактором VII. Но при повреждении ткани повреждается и сосудистый эндотелий, и физический барьер, отделяющий внутрисосудистый фактор VII от ТФ, нарушается, формируются комплексы фактора VII и ТФ. Более того, при стимуляции моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток эндотоксинами, цитокинами и лектинами экспрессия

ТФ повышается в этих клетках параллельно с ростом прокоагулянтной активности.

При ОКС концентрации воспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа и интерлейкины, повышаются в месте окклюзии коронарной артерии до такой степени, что ТФ индуцируется в сосудистых клетках [81]. Известно несколько полиморфизмов гена ТФ, и определенные изменения в нем, а также в промоторе гена ТФ могут быть связаны с худшим исходом у пациентов с ОКС, возможно, из-за повышенной экспрессии моноцитами ТФ [82]. У пациентов с нестабильной стенокардией напряжения или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и увеличением толщины комплекса «интима-медиа» (TIMI ≥ 4) наблюдается повышенный уровень ТФ в плазме крови по сравнению с пациентами с низким индексом TIMI (<3) [83].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и у пациентов с ИБС увеличено содержание ТФ. Экспрессия ТФ повышена в атеросклеротических бляшках; и клеточный и внеклеточный ТФ, содержащиеся в микрочастицах, вступают в контакт с кровью во время эрозии эндотелия или разрыва бляшки. Следовательно, ТФ играет решающую роль в развитии острых сосудистых событий, таких как ОИМ или инсульт. С другой стороны, ТФ может способствовать прогрессированию атеросклероза путем усиления миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.

ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗА

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) является членом семейства липаз, включающего в себя панкреатическую, печеночную и эндотелиальную липазу. Это водорастворимый фермент, который гидролизует триглицериды в липопротеинах, содержащихся в хиломикронах и липопротеинах очень низкой плотности, с образованием двух свободных жирных кислот и одной молекулы моноацилглицерина. Она также участвует в стимулировании клеточного поглощения остатков хиломикронов, липопротеинов, богатых холестерином, и свободных жирных кислот [84]. Она наиболее широко распространена в жировой, сердечной и скелетной мышечной ткани, а также в лактирующих молочных железах.

В обширном кросс-секционном исследовании A.V. Khera et al. установили, что наличие редких повреждающих мутаций в гене ЛПЛ в значительной степени связано с более высоким уровнем триглицеридов и наличием ИБС [85]. Сходные данные получены L.A. Lotta et al., которые выявили взаимосвязь между полиморфизмом гена ЛПЛ и снижением риска ИБС у лиц

с низким содержанием триглицеридов в крови, независимо от генетических механизмов, снижающих концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [86]. В литературе нередко встречаются как описания отдельных случаев [87], так и метаанализы [88], показывающие, что низкий уровень ЛПЛ в сыворотке связан с преждевременным атеросклерозом (до 55 лет), в то время как увеличение активности ЛПЛ препятствует развитию ИБС [89].

L. Xie в своем метаанализе указывает, что в зависимости от полиморфизма гена ЛПЛ меняется риск развития ИБС: так, его в значительной степени увеличивает полиморфизм ЛПЛ HindIII, в случае полиморфизма Ser447X — только XX-генотип, а полиморфизм PvuII не имеет значительной связи с риском развития ИБС. Таким образом, полиморфизм ЛПЛ HindIII может служить потенциальным биомаркером риска развития ИБС [90].

АПОЛИПОПРОТЕИН Е

Аполипопротеин Е (апо Е, англ. apolipoprotein E, АПОЕ) — аполипопротеин плазмы крови, входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, обладает сильным антиатеросклеротическим действием. Существует три основные изоформы белка — апо Е2, апо Е3 и апо Е4. Апо Е обладает высоким сродством к холестерину. Белок апо Е человека состоит из 299 аминокислот, молекулярная масса 34 кДа. Апо Е был первоначально признан важным в метаболизме липопротеинов и в развитии ССЗ. В периферических тканях апо Е в основном продуцируется гепатоцитами, макрофагами и висцеральными адипоцитами [56]. В центральной нервной системе апо Е является внеклеточным белком и главным образом синтезируется астроцитами.

Дефекты в апо Е приводят к семейной дисбеталипопротеинемии, известной как гиперлипопротеинемия типа III, при которой повышенный уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови является следствием нарушения клиренса хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и ЛПНП. Показана роль апо Е и в биологических процессах, не связанных напрямую с транспортом липопротеинов, включая болезнь Альцгеймера, иммунорегуляцию и когнитивные функции. Изоформа 4 апо Е, кодируемая аллелем АПОЕ, связана с повышенным уровнем ионов кальция и апоптозом после механического повреждения [91].

Данные о роли апо Е в развитии ИБС весьма противоречивы. Так, например, большое (около 92 000 человек) популяционное исследование, посвященное изучению связи апо Е и ИБС,

явно демонстрирует, что циркулирующий апо Е повышает риск развития ИБС [92]. В метаанализе R. Sofat et al. сообщается, что доказательств связи концентрации апо Е в крови с событиями ССЗ не найдено, а зависимость между генотипом АРОЕ и событиями ССЗ может быть объяснена специфическими для изоформ функциями и другими механизмами, а не циркулирующим в крови апо Е [93]. Напротив, в исследовании J.P. Corsetti et al. сделаны выводы, что увеличение содержания апо Е предсказывает риск ССЗ у женщин с высоким уровнем холестерина ЛПВП и СРП [94]. Аналогично и S.P. Mooijart et al. указывают, что в пожилом возрасте возрастание концентрации апо Е в плазме крови предшествует увеличению уровня циркулирующего СРП и тесно связано с сердечно-сосудистой смертностью, независимо от генотипа АРОЕ и липидов плазмы крови [95].

ФАКТОРЫ КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента состоит более чем из 40 растворимых и мембранно-связанных белков. Белки комплемента синтезируются в основном в печени и составляют приблизительно 5 % от всей глобулиновой фракции плазмы крови. Часть из них — адипсин, адипонектин, белок, стимулирующий ацетилирование, фактор С3 и фактор В — также синтезируется висцеральными адипоцитами [56].

Систему комплемента можно активировать тремя основными путями: классическим, лектиновым и альтернативным; описана также прямая активация С5 без предварительной активации С3 [96]. Различные пути сходятся в общий с активацией С3 и С5, продолжающийся до терминального пути с высвобождением биологически высокоэффективного анафилатоксина С5а и образованием терминального комплекса комплемента С5b-9, который может проявляться как растворимый комплекс в жидкой фазе (sC5b-9) или атаковать клеточные мембраны как комплекс мембранной атаки. Последний может привести либо к лизису бактерий и клеток, либо, если он образуется в сублитических количествах, к стимуляции клетки с последующим высвобождением воспалительных медиаторов. Нежелательная или неконтролируемая активация комплемента может вызывать повреждение тканей и дисфункцию органов у хозяина, например, во время сепсиса и различных аутоиммунных расстройств [97].

Система комплемента играет важную роль в патогенезе ИБС и сердечной недостаточности. Лектиновый путь выполняет более заметную функцию в индукции активации комплемента, чем классический и альтернативный, во

время ишемическо-реперфузионной травмы [98]. М. Trendelenburg et al. обнаружили, что сывороточный уровень лектина, связывающего маннозу (MBL), сопряжен со снижением смертности у пациентов с ОИМ, которым была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [99]. Напротив, низкая концентрация сериновых протеаз MBL, по-видимому, неблагоприятна. Так, М. Zhang et al. выявили, что содержание связанной с MBL сериновой протеазы-2 в периферической крови пациентов, перенесших ОИМ, меньше, чем у лиц контрольной группы [100]. Этот результат был позже подтвержден [101]. Таким образом, более низкий уровень MBL благоприятен благодаря уменьшенному потенциалу лектинового пути активации. Несколько исследований показали, что увеличение уровня С3 в сыворотке и/или соотношения С3/С4 связано с возрастанием риска развития ИБС [102]. G. Engström et al. подтвердили эти результаты, однако они также отметили, что повышенный уровень С4 в плазме связан с увеличением коронарных событий [103].

T. Gombos с коллегами продемонстрировали, что высокий уровень анафилатоксина С3а в плазме у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45 % предсказывает риск повторной госпитализации, сердечно-сосудистых событий и смертности [104].

ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1

Секретируемый жировой тканью ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и, по определению, участвует в процессе свертывания крови, нарушение которого в той или иной степени потенцирует процессы онкогенеза и атерогенеза. Он ингибирует действие активаторов плазминогена, тем самым подавляя образование плазмина и расщепление фибриновых сгустков. Сообщалось, что дефицит PAI-1, вызванный мутациями, приводил к умеренному нарушению свертываемости крови. С другой стороны, высокий уровень PAI-1 отмечался в некоторых семьях с тромбофилией. Повышение содержания PAI-1, как правило, связано с повторным инфарктом и ИБС [105]. Однако и на сегодняшний день связь между PAI-1, ранним атеросклерозом и ИБС остается неясной.

В нескольких исследованиях сообщалось о корреляции PAI-1 с множеством традиционных факторов риска ИБС, таких как ожирение, гипергликемия и СД2 [106], метаболический синдром [107], а также с толщиной стенки сосуда. Кроме того, более высокая экспрессия PAI-1 наблюдалась в тканях коронарных артерий при наличии атерогенных поражений. Ассоциация

повышенного уровня PAI-1 в плазме крови с частотой развития ИБС отмечалась в нескольких проспективных исследованиях [108–111]. Однако эта связь не всегда оставалась неизменной после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска. Эти несоответствия могут быть связаны с небольшими размерами выборок и/или ограничениями исследований (например, пациенты с СД2, люди, страдающие ожирением, или пациенты с ВИЧ) [112, 113].

ВИСФАТИН

Висфатин — еще один гормон жировой ткани, открытый в 2005 г. Он представляет собой белок массой 52 кДа, синтезируемый висцеральными адипоцитами. Висфатин является острофазовым белком воспаления, его содержание повышается при синдроме острого поражения легких. Эффекты гормона по накоплению жировых депо реализуются через инсулиновые рецепторы. Рекомбинантный висфатин действует на инсулиновый рецептор мышей аналогично инсулину [114]. Уровень висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и индексом инсулинрезистентности. Считается, что висфатин участвует в атерогенезе, а также в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и сосудистых осложнениях СД. И, хотя только дальнейшие исследования разъяснят механизм многих изученных изменений, уже сейчас понятно, что висфатин является важным иммунорегулятором с выраженными противовоспалительными свойствами.

Метаанализ F. Yu et al. [115], включивший 15 статей с 1053 случаями ИБС и 714 контрольных пациентов, свидетельствует, что в целом концентрация висфатина в периферической крови была значительно выше в случаях ИБС, чем в контроле (взвешенная средняя величина 4,72 нг/мл; 95 % ДИ: 2,97–6,47; $p < 0,001$). Групповой и метарегрессионный анализ показал, что возможными причинами гетерогенности могут быть возраст, индекс массы тела, раса, сахарный диабет, уровень систолического артериального давления, триглицеридов, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП. Эти результаты ясно показывают, что повышение концентрации висфатина в периферической крови может быть маркером риска ИБС.

Исследование T. Auguet et al. выявило, что уровень висфатина значительно выше в секрете нестабильной атеросклеротической бляшки сонной артерии, чем в секрете неатеросклеротической грудной артерии. Не было обнаружено различий в отношении других изученных адипо- и цитокинов [116].

Интересно исследование L.Y. Zheng et al. уровня висфатина у пациентов с СД2, которые были разделены на две группы по наличию атеросклеротических бляшек. Уровень сыровоточного висфатина был повышен в группе с атеросклеротическими бляшками по сравнению с контрольной группой без бляшек (0,68 (0,46–1,58) и 0,45 (0,23–0,76) нг/мл соответственно, $p = 0,0002$). У пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонной артерии уровень висфатина был выше, чем у больных с бляшками в бедренной артерии. Корреляционный анализ Пирсона выявил, что содержание сыровоточного висфатина положительно коррелировало с окружностью талии ($r = 0,226$; $p = 0,029$), индексом «окружность талии / окружность бедер» ($r = 0,221$; $p = 0,032$), концентрацией триглицеридов ($r = 0,222$; $p = 0,030$) и количеством бляшек ($r = 0,275$; $p = 0,009$). Логистический регрессионный анализ показал, что более высокий уровень висфатина в сыворотке был независимым предиктором наличия атеросклеротических бляшек [117].

ПРОТЕИНЫ

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Более понятной представляется роль пептидов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые, помимо обнаружения в почках, интенсивно секретируются и жировой тканью. К числу этих факторов относятся сами ренин и ангиотензин I и II, а также их рецепторы, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и некоторые другие протеазы. «Суммарная» основная функция данных пептидов сводится к регуляции сосудистого тонуса и водно-минерального обмена, что имеет непосредственное отношение к динамике артериального давления. Считается, что ангиотензин I обладает достаточно малой активностью, но ангиотензин II является основным биологически активным продуктом. Ангиотензин II оказывает различные воздействия на организм: является мощным вазоконстриктором артериол; в почках сужает клубочковые артериолы (эфферентные в большей степени, чем афферентные). Как и в большинстве других капиллярных систем в организме, сужение афферентных артериол увеличивает артериолярное сопротивление, повышая системное артериальное кровяное давление и уменьшая кровоток. Ангиотензин II стимулирует гипертрофию клеток почечных канальцев, что приводит к дальнейшей реабсорбции натрия.

В коре надпочечников ангиотензин II вызывает высвобождение альдостерона. Альдостерон действует на канальцы (например, дистальные извитые канальцы и собирающие кортикальные

каналы) в почках, заставляя их реабсорбировать больше натрия и воды из мочи. Это увеличивает объем крови и, следовательно, повышает кровяное давление. В обмен на реабсорбцию натрия в кровь калий выделяется в каналцы и выводится из организма с мочой. Ангиотензин II вызывает выделение антидиуретического гормона, также называемого вазопрессином. Антидиуретический гормон вырабатывается в гипоталамусе и высвобождается из задней доли гипофиза. Как следует из его названия, вазопрессин также обладает сосудосуживающими свойствами, но его основное действие заключается в стимулировании реабсорбции воды в почках. Антидиуретический гормон воздействует и на центральную нервную систему, повышая аппетит человека к соли и стимулируя чувство жажды. Эти эффекты напрямую действуют вместе для повышения артериального давления и противодействуют предсердному натрийуретическому пептиду.

Другая особенность протеинов РАС, которая обычно обсуждается в значительно меньшей степени, — это способность оказывать влияние на развитие самой жировой ткани, включая превращение преадипоцитов в адипоциты [118]. Прямо или косвенно (например, через стимуляцию сосудистой сети) на динамику объема жировой ткани влияют и некоторые образующиеся в ней ростовые факторы.

Многочисленные компоненты РАС непосредственно воздействуют на физиологию адипоцитов, и генетические модели животных предоставили существенную информацию о механизмах этих эффектов. Так, показано, что ангиотензин II в висцеральной жировой ткани способствует накоплению энергии. Например, трансгенная активация ангиотензина в жировой ткани мышей приводит к увеличению ожирения [119], в то время как его удаление конкретно из адипоцитов не влияет на массу тела или ожирение, но связано с уменьшением воспаления жировой ткани, повышением метаболической активности, улучшением переносимости глюкозы и снижением склонности к развитию гипертензии, связанной с ожирением [120, 121]. Подразумевается, что возрастание уровня ангиотензина в жировой ткани — условие, достаточное для увеличения объема жировой ткани и необходимое для воспаления, связанного с ожирением, а также для развития нарушения толерантности к глюкозе и гипертензии. Что касается подтипа 1 рецептора ангиотензина II (AT1R), который может быть вовлечен в эти эффекты, то выявлено следующее. Мыши, у которых отсутствует AT1R, устойчивы к ожирению, вызванному диетой, демонстрируют уменьшение размера адипоцитов и

не показывают изменений в дифференцировке адипоцитов, что наводит на мысль о роли AT1R в росте адипоцитов, который возникает при ожирении, вызванном диетой [122].

АПЕЛИН

В 1992 г. открыт рецептор для апелина, названный APJ (также известный как ангиотензин-подобный рецептор). По структуре он поразительно похож на рецептор ангиотензина. Ангиотензин, однако, не способен активировать APJ и поэтому до 1998 года, когда был открыт апелин [123], его называли рецептором-сиротой. Апелин считается кардиопротективным фактором, поскольку имеет эффекты, противоположные эффектам системы РАС. Он экспрессируется в нескольких органах, включая гипоталамус, эндотелий сосудов, сердце, легкие и почки, жировую ткань и желудочно-кишечный тракт.

Рецептор APJ широко экспрессируется в эндотелии, гладких мышцах и миоцитах. В системном кровообращении апелин индуцирует NO-зависимую вазодилатацию, предотвращает сужение сосудов, вызванное ангиотензином II [124], обладает положительным инотропным и кардио-защитным эффектами. Содержание апелина в плазме значительно меньше у пациентов с фибрилляцией предсердий, чем у здоровых людей [125, 126]. Есть данные, свидетельствующие о повышенном риске повторного возникновения фибрилляции предсердий ФП у субъектов с более низкой концентрацией апелина [127].

После ОИМ уровень апелина падает, через несколько дней начинает расти, но остается сниженным до 24 недель после ОИМ. Выраженность уменьшения не зависит от степени желудочковой дисфункции и прогноза [128, 129]. Как правило, при ИБС содержание апелина снижено. У пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ оно меньше, чем у больных со стабильными формами ИБС, и отрицательно коррелирует с тяжестью коронарных стенозов [130]. Продемонстрирован положительный эффект апелина в снижении реперфузионного повреждения после ОИМ [131].

На следующем этапе исследований потребуются проспективный мониторинг уровня апелина, поскольку это может определить его использование в качестве прогностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью одно исследование продемонстрировало увеличение экспрессии и продукции апелина в левом желудочке, тогда как уровень мРНК апелина предсердий был неизменным, в то же время в сыворотке крови было снижено

содержание апелина и APJ [132]. Другие исследования подтвердили уменьшение уровня апелина при сердечной недостаточности [133]. Интересно, что повышенная экспрессия апелина и продуцирование его в тканях были продемонстрированы у субъектов после имплантации механического вспомогательного устройства левого желудочка [134].

ОМЕНТИН

Оментин — адипокин, открытый в 2004 г. Он продуцируется стромальными сосудистыми клетками висцеральной жировой ткани, тогда как его экспрессия в подкожной жировой ткани незначительна [135]. Экспрессия генов оментина и его сывороточный уровень снижены у людей с ожирением и отрицательно коррелируют с индексом массы тела, окружностью талии, резистентностью к инсулину и ИБС. Напротив, существует положительная корреляция между содержанием оментина и адипонектина, холестерина ЛПВП в сыворотке крови [136]. Оментин также увеличивает индуцированный инсулином обратный захват глюкозы и участвует в регуляции чувствительности к инсулину [135] и, следовательно, может играть защитную роль против ухудшения резистентности к инсулину.

Что касается влияния оментина на сердечно-сосудистую систему, как упоминалось выше, более низкий его уровень описан у людей с ИБС [137]. В случае сердечной недостаточности содержание оментина значительно меньше у людей, у которых в отдаленном периоде было больше сердечных событий (смерть, повторная госпитализация), а также у пациентов с более тяжелыми симптомами (с классом IV по NYHA по сравнению с классом II и III) [138].

МОНОЦИТАРНО-ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН 1 ТИПА (MCP-1)

CCL2 (C-C motif ligand 2), или MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — цитокин, относится к группе CC-хемокинов (β -хемокинов). Является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, осуществляет контроль за выходом клеток из кровеносных органов, за их трафиком к фокусам воспаления. Получен впервые в 1989 г. из линий опухолевых клеток. Человеческий MCP-1 имеет атомную массу в негликозилированной форме 8685 Да. Четвертичная структура рекомбинантного протеина может весьма различаться: выделяют Р- и I-формы по варианту кристаллизации молекул. Прекурсор MCP-1 включает связку из сигнального протеина из 23 аминокислот и итогового пептида. В процессе глико-

зилирования масса молекулы может возрасти до 15 кДа, при этом ее лиганд-потенциал несколько уменьшается. Источником синтеза MCP-1 может быть достаточно широкий ряд клеток: фибробласты, моноциты и макрофаги, висцеральные адипоциты и многие другие.

Индукция хемокинов является характерной чертой воспалительного ответа, связанного с ишемическим и реперфузионным повреждением во многих тканях. Анализ биопсий пациентов и животных путем гибридизации или иммуноокрашивания *in situ* позволил выявить экспрессию мРНК и белка MCP-1 в ишемизированном миокарде. Повышенный уровень MCP-1 в сыворотке крови обнаружен у пациентов с ИБС и связан с риском развития ИМ и дисфункции левого желудочка [139–141].

Показана связь между содержанием MCP-1 в коронарной крови пациентов с нестабильной стенокардией напряжения и степенью коронарного атеросклероза по данным коронароангиографии [142]. В исследовании OPUS-TIMI-16 уровень MCP-1 более 75-го перцентиля (238 пг/мл) был связан с повышенным риском смерти или ОИМ через 10 месяцев, даже после корректировки на традиционные факторы риска [143]. Также, согласно Y. Lee et al., содержание в периферической крови MCP-1 положительно связано с увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием ИБС с множественным поражением сосудов [144].

Несмотря на то что MCP-1 является многообещающим биомаркером, необходимы дальнейшие исследования для оценки его клинической полезности.

РЕТИНОЛСВЯЗЫВАЮЩИЙ ПРОТЕИН 4

Ретинолсвязывающий протеин 4 (РСП-4) сыворотки крови секретируется печенью и адипоцитами и вовлечен в развитие системной инсулинрезистентности. РСП-4 является переносчиком ретинола, в плазме крови находится в связанном состоянии с крупным гомотетрамером транстиретином. Образование данного комплекса приводит к снижению почечного клиренса РСП-4. Показано, что у мышей линии ob/ob, резистентных к инсулину, снижено выделение РСП-4 с мочой в соответствии с растущей его ретенцией, тогда как уровень транстиретина повышен. Кодировующий *РСП-4* ген, который находится в 10-й хромосоме (10q23-q24), связан с высоким риском развития СД2 в различных популяциях. Трансгенное увеличение экспрессии РСП-4 человека или инъекция рекомбинантного РСП-4 здоровым мышам приводит к развитию резистентности к инсулину. Напротив, удаление гена *РСП-4* сопровождается

ся увеличением чувствительности к инсулину. Высокий уровень РСП-4 в крови индуцирует экспрессию в печени фермента глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы и ухудшает инсулиновый сигналинг в мышечной ткани. Снижение экспрессии транспортера глюкозы приводит к увеличению синтеза РСП-4 в жировой ткани. Повышение концентрации РСП-4 в сыворотке крови человека связано с резистентностью к инсулину, развитием СД2 и такими клиническими проявлениями метаболического синдрома, как ожирение, непереносимость глюкозы, дислипидемия и гипертензия [145].

У пациентов с атеросклерозом сонных артерий в сочетании с ИБС увеличено содержание

РСП-4 [146]. G. Liu et al. отмечают, что возрастание уровня РСП-4 и адипонектина связано с повышенной смертностью от ССЗ среди мужчин с СД2 [147]. Похожие данные получили и E. Ingelsson et al. — в пожилом возрасте концентрация РСП-4 связана с метаболическим синдромом и его компонентами как у мужчин, так и женщин (ОШ 1,16 и 1,33; 95 % ДИ 0,99–1,37 и 1,05–1,67), а также с предшествующим цереброваскулярным заболеванием у мужчин (ОШ 1,37; 95 % ДИ 1,00–1,88) [148]. При исследовании женской популяции К.М. Alkharfy et al. показали, что сывороточный уровень РСП-4 находится в значительной корреляции с различными установленными факторами риска ССЗ,

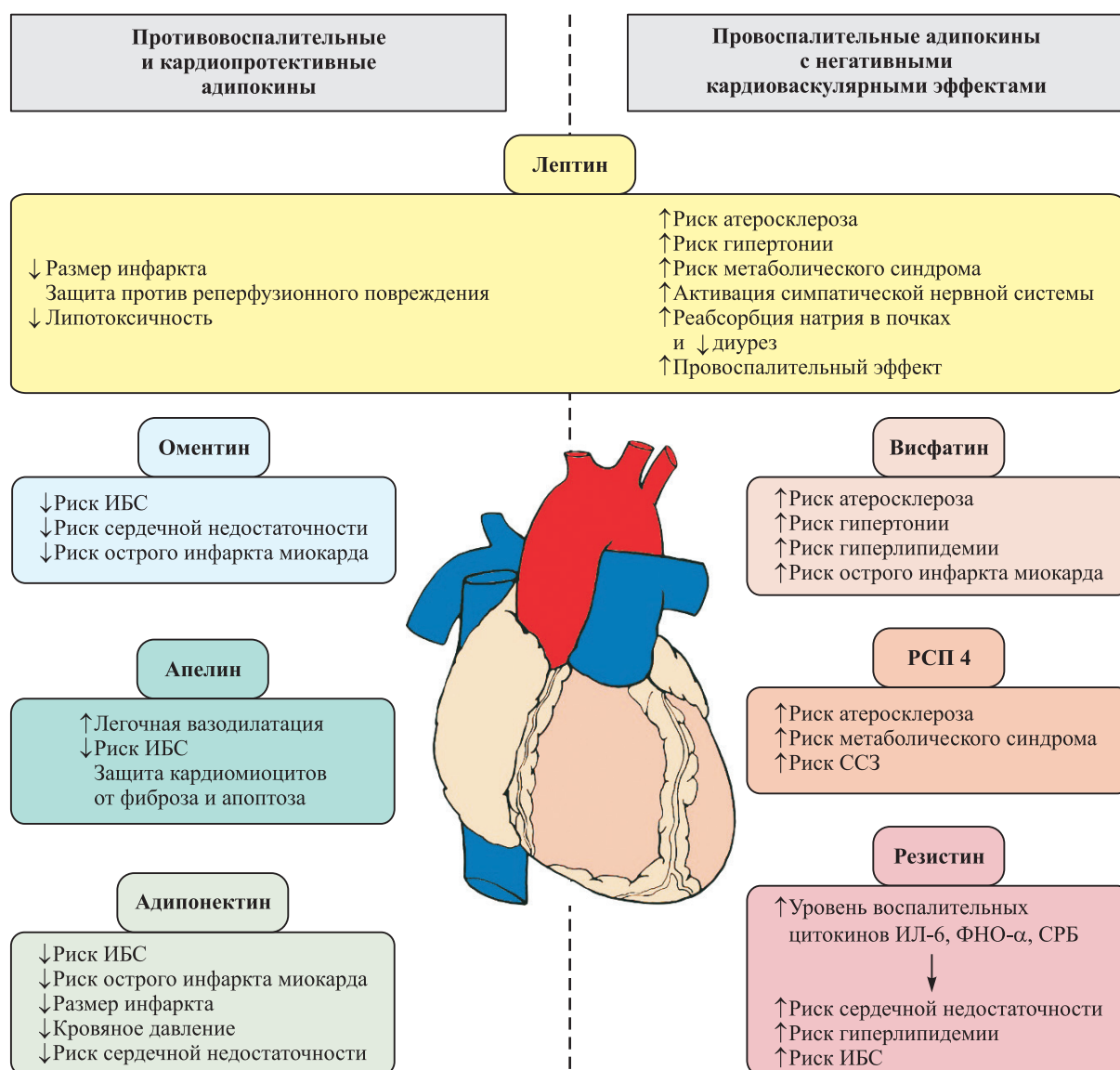


Рис. 2. Обзор положительных и отрицательных сердечно-сосудистых эффектов основных адипокинов (по [150] с модификацией)

в связи с чем предположили, что РСР-4 может служить независимым предиктором ССЗ у женщин [149].

Все вышеперечисленные данные согласуются с гипотезой о том, что циркулирующий РСР-4 может быть маркером метаболических осложнений и, возможно, также атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует огромное количество биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами. Все они могут иметь существенное влияние на развитие атеросклероза, сосудистого воспаления, а вследствие этого — инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых событий. А. Smekal et al. обобщили кардиоваскулярные эффекты некоторых основных адипокинов (рис. 2) [150]. Однако эффекты большинства биомаркеров, обнаруженных на сегодняшний день, как правило, либо незначительны, либо недостаточно изучены, либо противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и по гранту РФФИ № 19-015-00055а

ЛИТЕРАТУРА

- Schäffler A., Müller-Ladner U., Schölmerich J., et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases // *Endocrine Rev.* 2006. Vol. 27, N 5. P. 449–467. DOI: 10.1210/er.2005-0022
- Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 316, N 2. P. 129–139. DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.018
- Hausman G.J., Barb C.R., Lents C.A. Leptin and reproductive function // *Biochimie.* 2012. Vol. 94, N 10. P. 2075–2081. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.02.022
- Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009. Vol. 7, N 1. P. 22–29. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.224
- Singh M., Bedi U.S., Singh P.P., et al. Leptin and the clinical cardiovascular risk // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 140, N 3. P. 266–271. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.07.019
- Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F., et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the united states population // *The Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100, N 2. P. 234–239. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.088
- Momin A.U., Melikian N., Shah A.M., et al. Leptin is an endothelial independent vasodilator in humans with coronary artery disease: evidence for tissue specificity of leptin resistance // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2294–2299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi831.
- Wolk R., Deb A., Caplice N.M., et al. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 183. P. 131–139. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.048
- Kappelle P.J.W. H., Dullaart R.P.F., van Beek A.P., et al. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case-control study // *Eur. J. Int. Med.* 2012. Vol. 23, N 8. P. 755–759. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.013
- Zhu W., Cheng K.K., Vanhoutte P.M., et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // *Clin. Sci. (Lond).* 2008. Vol. 114. P. 361–374. DOI: 10.1042/CS20070347
- Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster // *Diabetes.* 2006. Vol. 55, N 1. P. 249–259. DOI: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105
- Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., et al. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 1369–1377. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.053
- Frystyk J., Berne C., Berglund L., et al. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 571–576. DOI: 10.1210/jc.2006-1067
- Torigoe M., Matsui H., Ogawa Y., et al. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007. Vol. 67. P. 276–281. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02876.x
- Pilz S., Horejsi R., Moller R., et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 4792–4796. DOI: 10.1210/jc.2005-0167
- Lo J., Dolan S.E., Kanter J.R., et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 1677–1682. DOI: 10.1210/jc.2005-2775
- Nilsson P.M., Engstrom G., Hedblad B., et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 2758–2762. DOI: 10.1161/01.ATV.0000249638.01416.4b
- Norata G.D., Raselli S., Grigore L., et al. Leptin: adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery // *Stroke.* 2007. Vol. 38. P. 2844–2846. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485540
- Kotani K., Shimohiro H., Sakane N. The relationship between leptin: adiponectin ratio and carotid intima-media thickness in asymptomatic females // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. e32–e33. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505669
- Kotani K., Sakane N., Saiga K., Kurozawa Y. Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 2684–2686. DOI: 10.1007/s00125-005-0015-4
- Mitsuhashi H., Yatsuya H., Tamakoshi K., et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. P. 1448–1454. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079509

22. Kozakova M., Muscelli E., Flyvbjerg A., et al. Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2811–2818. DOI:10.1210/jc.2007-2580
23. Ebinc H., Ebinc F.A., Ozkurt Z.N., et al. Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects // *Endocr. J.* 2008. Vol. 55. P. 523–528. DOI:10.1507/endocrj. k07e-098
24. Lin H.V., Kim J.Y., Pocai A., et al. Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. P. 1969–1976. DOI:10.2337/db07-0127
25. Van Berendoncks A.M., Garnier A., Beckers P., et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2010. Vol. 3. P. 185–194. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.885525
26. Smitka K., Marešová D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment // *Prague Med. Rep.* 2015. Vol. 116, N 2. P. 87–111. DOI: 10.14712/23362936.2015.49
27. Fischer-Posovszky P., Wabitsch M., Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue — an update // *Horm. Metab. Res.* 2007. Vol. 39, N 5. P. 314–321. DOI:10.1055/s-2007-976539
28. 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. P. 161–166. DOI: 10.1016/s1001-9294(09)60082-1
29. Hu W.L., Qiao S.B., Hou Q., Yuan J.S. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina // *Chin. Med. J. (Engl).* 2007. Vol. 120. P. 871–875. PMID: 17543176
30. 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. P. 868–873. DOI:10.1253/circj.71.868
31. 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. P. CR26–CR32. DOI: 10.12659/msm.881325
32. 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. P. 108–114. DOI: 10.5551/jat.6023
33. Weikert C., Westphal S., Berger K., et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2647–2653. DOI: 10.1210/jc.2007-2735
34. Lubos E., Messow C.M., Schnabel R., et al. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the atherogene study // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 193. P. 121–128. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.039
35. Chu S., Ding W., Li K., et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. P. 1249–1253. DOI: 10.1253/circj.72.1249
36. Efsthathiou S.P., Tsiakou A.G., Tsioulos D.I., et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke // *Clin. Chim. Acta.* 2007. Vol. 378. P. 78–85. DOI: 10.1016/j.cca.2006.10.023
37. Yaturu S., Daberry R.P., Rains J., Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes // *Cytokine.* 2006. Vol. 34. P. 219–223. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.05.005
38. Pilz S., Weihrauch G., Seelhorst U., et al. Implications of resistin plasma levels in subjects undergoing coronary angiography // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2007. Vol. 66. P. 380–386. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007. 02743.x
39. Hoeffle G., Saely C.H., Risch L., et al. Relationship between the adipose-tissue hormone resistin and coronary artery disease // *Clin. Chim. Acta.* 2007. Vol. 386. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.cca.2007.07.001
40. Piestrzeniewicz K., Luczak K., Goch J.H. Value of blood adipose tissue hormones concentration—adiponectin, resistin and leptin in the prediction of major adverse cardiac events (MACE) in 1-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008. Vol. 29. P. 581–588. PMID: 18766137
41. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc. Nutr. Soc.* 2001. Vol. 60, N 3. P. 349–356. DOI: 10.1079/pns2001110
42. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K., et al. Influence of TNF- α and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 385. P. 314–318. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.046
43. D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 743–753. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
44. Picchi A., Gao X., Belmadani S., et al. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome // *Circ. Res.* 2006. Vol. 99, N 1. P. 69–77. DOI: 10.1161/01.RES.0000229685.37402.80
45. Zhou Z., Gengaro P., Wang W., et al. Role of NF- κ B and PI 3-kinase/Akt in TNF- α -induced cytotoxicity in microvascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008. Vol. 295, N 4. P. F932–F941. DOI: 10.1152/ajprenal.00066.2008
46. Arenas I.A., Armstrong S.J., Xu Y., Davidge S.T. Chronic tumor necrosis factor- α inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats // *Hypertension.* 2005. Vol. 46, N 1. P. 76–81. DOI: 10.1161/01.HYP.0000168925. 98963.ef
47. Csiszar A., Labinskyy N., Smith K., et al. Vasculoprotective effects of anti-tumor necrosis factor- α treatment in aging // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 170, N 1. P. 388–398. DOI:10.2353/ajpath.2007.060708
48. Arenas I.A., Xu Y., Davidge S.T. Age-associated impairment in vasorelaxation to fluid shear stress in the female vasculature is improved by TNF- α antagonism // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290, N 3. P. H1259–H1263. DOI: 10.1152/ajpheart.00990.2005
49. Dinarello C.A. The history of fever, leukocytic pyrogen and interleukin-1 // *Temperature.* 2015. Vol. 2, N 1. P. 8–16. DOI: 10.1080/23328940.2015.1017086.

50. **Dinarello C.A.** Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood*. 2011. Vol. 117. P. 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417
51. **Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W.** Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2012. Vol. 11. P. 633–652. DOI:10.1038/nrd3800
52. **March C.J., Mosley B., Larsen A., et al.** Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs // *Nature*. 1985. Vol. 315, N 6021. P. 641–647. DOI: 10.1038/315641a0
53. **Auron P.E., Webb A.C., Rosenwasser L.J., et al.** Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA // *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 1984. Vol. 81, N 24. P. 7907–7911. DOI: 10.1073/pnas.81.24.7907
54. **Terkeltaub R., Sundry J.S., Schumacher H.R., et al.** The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. P. 1613–1617. DOI: 10.1136/ard.2009.108936
55. **Lamkanfi M., Kanneganti T.D.** Nlrp3: an immune sensor of cellular stress and infection // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010. Vol. 42, N 6. P. 792–795. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.01.008
56. **Ковалева Ю.В.** Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин // *Артериальная гипертензия*. 2015. Т. 21, № 4. С. 356–370. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370
57. **Tedgui A., Mallat Z.** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, N 2. P. 515–581. DOI: 10.1152/physrev.00024.2005
58. **Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S.** The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1813, N 5. P. 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
59. **Libby P., Rocha V.Z.** All roads lead to IL-6: a central hub of cardiometabolic signaling // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 259. P. 213–215. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.062
60. **Huber S.A., Sakkinen P., Conze D., et al.** Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19, N 10. P. 2364–2367. DOI: 10.1161/01.atv.19.10.2364
61. **Schieffler B., Selle T., Hilfiker A., et al.** Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 3493–3500. DOI: 10.1161/01.CIR.0000148135.08582.97
62. **Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow D.I., Holmes M.V., et al.** The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis // *Lancet*. 2012. Vol. 379, N 9822. P. 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X
63. **Remick G.D.** Interleukin-8 // *Crit. Care. Med.* 2005. Vol. 33, N 12. P. s646–s647. DOI: 10.1097/01.ccm.0000186783.34908.18
64. **Waugh J.J.D., Wilson C.** The interleukin-8 pathway in cancer // *Clin. Cancer. Res.* 2008. Vol. 14, N 21. P. 6735–6741. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4843
65. **Gimbrone M.A. Jr., Obin M.S., Brock A.F., et al.** Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelia interactions // *Science*. 1989. Vol. 246, N 4937. P. 1601–1603. DOI: 10.1126/science.2688092
66. **DeForge L.E., Preston A.M., Takeuchi E., et al.** Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, N 34. P. 25568–25576. PMID: 8244994
67. **Inoue T., Komoda H., Nonaka M., et al.** Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 124. P. 319–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.02.012
68. **Panichi V., Taccola D., Rizza G.M., et al.** Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardio-vascular mortality in dialytic patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2006. Vol. 102, N 2. P. 51–58. DOI: 10.1159/000088923
69. **Herder C., Baumert J., Thorand B., et al.** Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, N 9. P. 2147–2152. DOI: 10.1161/01.ATV.0000235691.84430.86
70. **Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S., et al.** High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32, N 12. P. 2643–2649. DOI: 10.1007/s00268-008-9758-7
71. **Nandate K., Vuylsteke A., Crosbie A.E., et al.** Cerebrovascular cytokine responses during coronary artery bypass surgery: specific production of interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* 1999. Vol. 89, N 4. P. 823–828. DOI: 10.1097/00005539-199910000-00003
72. **Kim C.S., Park H.S., Kawada T., et al.** Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2006. Vol. 30, N 9. P. 1347–1355. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803259
73. **Fiorentino D.F., Bond M.W., Mosmann T.** Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones // *J. Exp. Med.* 1989. Vol. 170, N 6. P. 2081–2095. DOI: 10.1084/jem.170.6.2081
74. **Mosser D.M., Zhang X.** Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 226. P. 205–218. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x
75. **Sikka G., Miller K.L., Steppan J., et al.** Interleukin 10 knockout frail mice develop cardiac and vascular dysfunction with increased age // *Exp. Gerontol.* 2013. Vol. 48, N 2. P. 128–135. DOI: 10.1016/j.exger.2012.11.001
76. **Didion S.P., Kinzenbaw D.A., Schrader L.I., et al.** Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin ii-induced vascular dysfunction // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 619–624. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137158
77. **Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., et al.** Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome // *Heart*. 2008. Vol. 94. P. 724–729. DOI: 10.1136/hrt.2007.119271
78. **Cavusoglu E., Marmur J.D., Hojati M.R., et al.** Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome // *The Am. J. Med.* 2011. Vol. 124, N 8. P. 724–730. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.02.040

79. Izumi T., Nishii M. Diagnostic and prognostic biomarkers in acute myocarditis. Interleukin-10 // *Herz*. 2012. Vol. 37, N 6. P. 627–631. DOI: 10.1007/s00059-012-3661-6
80. Santoro F., Tarantino N., Ferraretti A., et al. Serum interleukin 6 and 10 levels in Takotsubo cardiomyopathy: increased admission levels may predict adverse events at follow-up // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 254. P. 28–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.012
81. Maier W., Altwegg L.A., Corti R., et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein // *Circulation*. 2005. Vol. 111, N 11. P. 1355–1361. DOI: 10.1161/01.CIR.0000158479.58589.0A
82. Malarstig A., Tenno T., Johnston N., et al. Genetic variations in the tissue factor gene are associated with clinical outcome in acute coronary syndrome and expression levels in human monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 2667–2672. DOI: 10.1161/01.ATV.0000191637.48129.9b
83. Lee K.W., Blann A.D., Lip G.Y. Plasma markers of endothelial damage/ dysfunction, inflammation and thrombogenesis in relation to TIMI risk stratification in acute coronary syndromes // *Thrombosis and Haemostasis*. 2005. Vol. 94, N 5. P. 1077–1083. DOI: 10.1160/TH05-03-0179
84. Mead J.R., Irvine S.A., Ramji D.P. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80, N 12. P. 753–769. DOI: 10.1007/s00109-002-0384-9
85. Khera A.V., Won H., Peloso G.M., et al. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease // *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 9. P. 937–946. DOI: 10.1001/jama.2017.0972
86. Lotta L.A., Stewart I.D., Sharp S.J., et al. Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes // *JAMA Cardiol.* 2018. Vol. 3, N 10. P. 957–966. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2866
87. Saika Y., Sakai N., Takahashi M. Novel LPL mutation (L303F) found in a patient associated with coronary artery disease and severe systemic atherosclerosis // *Eur. J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 33, N 3. P. 216–222. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01129.x
88. Hu Y., Liu W., Huang R. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases // *J. Lipid. Res.* 2006. Vol. 47, N 9. P. 1908–1914. DOI: 10.1194/jlr.M600108-JLR200
89. Sagoo G.S., Tatt I., Salanti G. Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: aHuGE association review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 168, N 11. P. 1233–1246. DOI: 10.1093/aje/kwn235
90. Xie L., Li Y.M. Lipoprotein lipase (LPL) polymorphism and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2017. Vol. 14, N 1. P. 84. DOI: 10.3390/ijerph14010084
91. Jiang L., Zhong J., Dou X., et al. Effects of ApoE on intracellular calcium levels and apoptosis of neurons after mechanical injury // *Neuroscience*. 2015. Vol. 301. P. 375–383. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015
92. Rasmussen K.L., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G., et al. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of ischemic heart disease in the general population // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 246. P. 63–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.038
93. Sofat R., Cooper J.A., Kumari M., et al. Circulating apolipoprotein E concentration and cardiovascular disease risk: meta-analysis of results from three studies // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13, N 10. P. e1002146. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002146
94. Corsetti J.P., Gansevoort R.T., Bakker S.J., et al. Apolipoprotein E predicts incident cardiovascular disease risk in women but not in men with concurrently high levels of high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein // *Metabolism*. 2012. Vol. 61, N 7. P. 996–1002. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.11.010
95. Mooijaart S.P., Berbee J.F., van Heemst D., et al. ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age // *PLoS Med.* 2006. Vol. 3, N 6. P. e176. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030176
96. Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S., et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, N 6. P. 682–687. DOI: 10.1038/nm1419
97. Barratt-Due A., Pischke S.E., Brekke O.L., et al. Bride and groom in systemic inflammation – the bells ring for complement and Toll in cooperation // *Immunobiology*. 2012. Vol. 217, N 11. P. 1047–1056. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.07.019
98. Busche M.N., Pavlov V., Takahashi K., et al. Myocardial ischemia and reperfusion injury is dependent on both IgM and mannose-20binding lectin // *Am. J. Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297, N 5. P. H1853–H1859. DOI: 10.1152/ajpheart.00049.2009
99. Trendelenburg M., Theroux P., Stebbins A., et al. Influence of functional deficiency of complement mannose-binding lectin on outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 10. P. 1181–1187. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp597
100. Zhang M., Hou Y.J., Cavusoglu E., et al. MASP-2 activation is involved in ischemia-related necrotic myocardial injury in humans // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 166, N 2. P. 499–504. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.032
101. Frauenknecht V., Thiel S., Storm L., et al. Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio-and cerebrovascular diseases // *Clin. Exp. Immunol.* 2013. Vol. 173, N 1. P. 112–120. DOI: 10.1111/cei.12093
102. Palikhe A., Sinisalo J., Seppänen M., et al. Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events // *The Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99, N 7. P. 890–895. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.11.034
103. Engström G., Hedblad B., Janzon L., et al. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007. Vol. 14, N 3. P. 392–397. DOI: 10.1097/01.hjr.0000244582.30421.b2

104. **Gombos T., Föhréc Z., Pozsonyi Z., et al.** Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure // *Clin. Res. Cardiol: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2012. Vol. 101. N 8. P. 607–615. DOI: 10.1007/s00392-012-0432-6
105. **Hamsten A., de Faire U., Walldius G., et al.** Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction // *Lancet*. 1987. Vol. 2, N 8549. P. 3–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)93050-9
106. **Yarmolinsky J., Bordin Barbieri N., Weinmann T., et al.** Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 17714. DOI: 10.1038/srep17714
107. **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, N 7. P. 415–421. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.03.001
108. **Toffer G.H., Massaro J., O'Donnell C.J., et al.** Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *Thromb. Res.* 2016. Vol. 140. P. 30–35. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.002
109. **Meltzer M.E., Doggen C.J., de Groot P.G., et al.** Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men // *Blood*. 2010. Vol. 116. P. 529–536. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263103
110. **Thogersen A.M., Nilsson T.K., Weinehall L., et al.** Changes in plasma C-reactive protein and hemostatic factors prior to and after a first myocardial infarction with a median follow-up time of 8 years // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 2009. Vol. 20, N 5. P. 340–346. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832a5fd1
111. **Smith A., Patterson C., Yarnell J., et al.** Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke // *The Caerphilly Study Circulation*. 2005. Vol. 112, N 20. P. 3080–3087. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557132
112. **Knudsen A., Katzenstein T.L., Benfield T., et al.** Plasma plasminogen activator inhibitor-1 predicts myocardial infarction in HIV-1-infected individuals // *AIDS*. 2014. Vol. 28, N 8. P. 1171–1179. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000247
113. **Brazionis L., Rowley K., Jenkins A., et al.** Plasminogen activator inhibitor-1 activity in type 2 diabetes: a different relationship with coronary heart disease and diabetic retinopathy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28, N 4. P. 786–791. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160168
114. **Sethi J.K., Vidal-Puig A.** Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? // *Trends Mol. Med.* 2005. Vol. 11, N 8. P. 344–347. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.06.010
115. **Yu F., Li J., Huang Q., et al.** Increased peripheral blood visfatin concentrations may be a risk marker of coronary artery disease: a meta-analysis of observational studies // *Angiology*. 2018. Vol. 69, N 9. P. 825–834. DOI: 10.1177/0003319718771125
116. **Auguet T., Aragonn G., Guiu-Jurado E., et al.** Adipo-cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 149. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5
117. **Zheng L.Y., Xu X., Wan R.H., et al.** Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. Vol. 11. P. 60. DOI: 10.1186/s13098-019-0455-5
118. **Goossens G.H., Blaak E.E., van Baak M.A.** Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders // *Obes. Rev.* 2003. Vol. 4, N 1. P. 43–55. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2003.00091.x
119. **Yvan-Charvet L., Massiera F., Lamande N., et al.** Deficiency of angiotensin type 2 receptor rescues obesity but not hypertension induced by overexpression of angiotensinogen in adipose tissue // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, N 3. P. 1421–1428. DOI: 10.1210/en.2008-1120
120. **LeMieux M. J., Ramalingam L., Mynatt R.L., et al.** Inactivation of adipose angiotensinogen reduces adipose tissue macrophages and increases metabolic activity // *Obesity (Silver Spring)*. 2016. Vol. 24, N 2. P. 359–367. DOI: 10.1002/oby.21352
121. **Yiannikouris F., Gupte M., Putnam K., Thatcher S., et al.** Adipocyte deficiency of angiotensinogen prevents obesity-induced hypertension in male mice // *Hypertension*. 2012. Vol. 60, N 6. P. 1524–1530. DOI: 10.1161/hypertensionaha.112.192690
122. **Kouyama R., Suganami T., Nishida J., et al.** Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146, N 8. P. 3481–3489. DOI: 10.1210/en.2005-0003
123. **Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., et al.** Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 251, N 2. P. 471–476. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9489
124. **Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T.** The role of apelin in cardio-vascular function and heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* 2008. Vol. 10, N 8. P. 725–732. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.06.002
125. **Kidoya H., Ueno M., Yamada Y., et al.** Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis // *EMBO J.* 2008. Vol. 27, N 3. P. 522–534. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601982
126. **Garcia-Diaz D., Campion J., Milagro F.I., et al.** Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers // *Mol. Cell Biochem.* 2007. Vol. 305, N 1-2. P. 87–94. DOI: 10.1007/s11010-007-9531-5
127. **Falcone C., Buzzi M.P., D'Angelo A., et al.** Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010. Vol. 23, N 3. P. 917–925. DOI: 10.1177/039463201002300328
128. **Tycinska A.M., Sobkowicz B., Mroczko B., et al.** The value of apelin-36 and brain natriuretic peptide measurements in patients with first ST-elevation myocardial infarction // *Clin. Chim. Acta*. 2010. Vol. 411, N 23-24. P. 2014–2018. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.024
129. **Kuklinska A.M., Sobkowicz B., Sawicki R., et al.** Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction // *Heart Vessels*. 2010. Vol. 25. P. 363–367. DOI: 10.1007/s00380-009-1217-3

130. **Kadoglou N.P., Lampropoulos S., Kapelouzou A., et al.** Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease — KOZANI STUDY // *Transl. Res.* 2010. Vol. 155. P. 238–246. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.01.004
131. **Kleinz M.J., Baxter G.F.** Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K/Akt and P70S6 kinase // *Regul. Pept.* 2008. Vol. 146. N 1–3. P. 271–277. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.10.002
132. **Földes G., Horkay F., Szokodi I., et al.** Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16, N 5. A15. DOI: 10.1016/s0895-7061(03)00117-1
133. **Chong K.S., Gardner R.S., Morton J.J., et al.** Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2006. Vol. 8, N 4. P. 355–360. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.10.007
134. **Chen M.M., Ashley E.A., Deng D.X., et al.** Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction // *Circulation.* 2003. Vol. 108, N 12. P. 1432–1439. DOI: 10.1161/01.cir.0000091235.94914.75
135. **Yang R.Z., Lee M.J., Hu H., et al.** Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action // *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2006. Vol. 290, N 6. P. E1253–E1261. DOI: 10.1152/ajpendo.00572.2004
136. **de Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., et al.** Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity // *Diabetes.* 2007. Vol. 56, N 6. P. 1655–1661. DOI: 10.2337/db06-1506
137. **Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R., et al.** Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 219, N 2. P. 811–814. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.017
138. **Narumi T., Watanabe T., Kadowaki S., et al.** Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. P. 84. DOI: 10.1186/1475-2840-13-84
139. **Deo R., Khera A., McGuire D.K., et al.** Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, N 9. P. 1812–1818. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.047
140. **Tang W., Pankow J.S., Carr J.J., et al.** Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2007. Vol. 7, N 1. DOI: 10.1186/1471-2261-7-30
141. **de Lemos J.A., Morrow D.A., Blazing M.A., et al.** Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50, N 22. P. 2117–2124. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.057
142. **Serrano-Martinez M., Palacios M., Lezaun R.** Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease // *Circulation.* 2003. Vol. 108, N 10. P. e75. DOI: 10.1161/01.cir.0000089100.20182.b7
143. **de Lemos J., Braunwald E.** Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2003. Vol. 107, N 5. P. 690–695. DOI: 10.1161/01.cir.0000049742.68848.99
144. **Lee Y., Lee S., Jung E.S., et al.** Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1 // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 213, N 2. P. 592–597. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.012
145. **Park S.E., Lee N.S., Park J.W., et al.** Association of urinary RBP4 with insulin // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 171, N 4. P. 443–449. DOI: 10.1530/EJE-14-0247
146. **Nikolaos P.E., Kadoglou N.P., Lambadiari V.** The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 5. P. 606–612. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957
147. **Liu G., Ding M., Chiuev S.E., et al.** Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes. A 22-year prospective study // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* 2016. Vol. 36. P. 2259–2267. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308320
148. **Ingelsson E., Sundström J., Melhus H., et al.** Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 206, N 1. P. 239–244. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.029
149. **Alkharfy K.M., Al-Daghri N.M., Vanhoutte P.M., et al.** Serum Retinol-Binding Protein 4 as a Marker for Cardiovascular Disease in Women // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 10. P. e48612. DOI: 10.1371/journal.pone.0048612
150. **Smekal A., Vaclavik J.** Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* 2017. Vol. 161, N 1. P. 31–40. DOI: 10.5507/bp.2017.002

**EFFECTS OF BIOMARKERS SECRETED BY VISCERAL ADIPOCYTES
ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM**

V.I. Oblaukhova, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The literature review highlights the results of recent studies of the world over the investigations of biochemical factors secreted by visceral adipocytes and affecting the activity of the cardiovascular system. The results of studies of biomolecules such as leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10, tissue factor, lipoprotein lipase, apolipoprotein E, complement factors, plasminogen activator inhibitor type 1, visfatin, proteins of angiotensin system, apelin, omentin, monocyte chemoattractant type 1 protein, retinol-binding protein of type 4 are described.

Keywords: coronary heart disease, visceral adipocyte, biomarkers.

*Статья поступила 17 октября 2019 г.
Принята к печати 5 марта 2020 г.*