

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-2-157-164

Адипокины/цитокины и нарушения липидного обмена**А.Н. Спиридонов, А.Д. Худякова, Ю.И. Рагино**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

В обзоре представлены результаты исследований в области изучения ассоциации адипокинов, секретируемых висцеральными адипоцитами, и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. В отношении указанной ассоциации проанализированы такие адипокины, как адипонектин, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), резистин, интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 типа (MCP-1), фактор роста нервов (NGF), висфатин, оментин-1, а также гормон поджелудочной железы инсулин. Представлены результаты исследований, в которых изучены вопросы патогенетической (на животных моделях) и клинической роли данной ассоциации у человека. Использованы сведения по теме из публикаций баз данных PubMed, Google Scholar.

Ключевые слова: адипокины, холестерин липопротеинов низкой плотности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Спиридонов А.Н., e-mail: e-mail: Spiridonov.all16@yandex.ru

Для цитирования: Спиридонов А.Н., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Адипокины / цитокины и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2012; 18 (2): 157–164. doi: 10.52727/2078-256X-18-2-157-164

Adipokines/cytokines and disturbances in lipid metabolism**A.N. Spiridonov, A.D. Khudiakova, Yu.I. Ragino**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

This review presents the results of investigations in the field of studying the association of adipokines secreted by visceral adipocytes and the level of low-density lipoprotein cholesterol. In relation to this association, such adipokines as adiponectin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), resistin, interleukin 1 beta (IL-1 β), monocyte-chemoattractant protein type 1 (MCP-1), nerve growth factor (NGF), visfatin, omentin-1, and the pancreatic hormone insulin were analyzed. The results of studies that have studied the pathogenetic (in animal models) and clinical role of this association in humans are presented. Information on the topic from the publications of the PubMed, Google Scholar databases was used.

Keywords: adipokines, low-density lipoproteins cholesterol.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financing. The literature review was carried out within the framework of the budget topic «Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment», reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Spiridonov A.N., e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Citation: Spiridonov A.N., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Adipokines/cytokines and disturbances in lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 2012; 18 (2): 157–164 [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-18-2-157-164

Введение

Хорошо известно, что жировая ткань помимо своей функции накопления энергии действует как эндокринный орган, который вырабатывает и секретирует ряд биологически активных веществ, в том числе гормоны, широко известные как адипокины. Ожирение является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основном из-за вялотекущего воспаления и избыточного накопления жира, возникающих при этом состоянии. Дисфункция жировой ткани при ожирении приводит к aberrантному высвобождению адипокинов, некоторые из них напрямую регулируют сердечно-сосудистую систему и воспалительные реакции. В обзоре рассмотрены возможные ассоциации разных адипокинов с таким ключевым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как повышенный уровень в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Адипонектин

Адипонектин – цитокин, являющийся продуктом секреции жировой ткани. Основная форма этого гормона в крови представляет собой олигомеры с высокой молекулярной массой. Известно, что концентрация адипонектина в крови имеет отрицательную корреляцию с воспалительными процессами, уровнем глюкозы, гиперлипидемией и ССЗ [1–3].

Адипонектин ассоциируется с повышенным уровнем в крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и сниженным содержанием триглицеридов (ТГ). Совокупность таких факторов, как увеличение концентрации ХС ЛПВП и стимуляция активности рецепторов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), может усилить катаболизм ЛПОНП и привести к падению уровня ТГ в крови. Кроме того, адипонектин способствует уменьшению количества сквенджер-рецепторов (SR) в макрофагах и увеличивает скорость утилизации

ХС клетками. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующий в крови адипонектин может оказывать вазопротекторный и антиатеросклеротический эффект [4].

Влияние адипонектина на липидный обмен в большей степени обусловлено его действием на ЛПВП и ТГ, но также ассоциировано и с уровнем ХС ЛПНП. Обнаружено, что у пациентов в возрасте 30–60 лет с высоким содержанием адипонектина снижена концентрация ХС ЛПНП [5]. Показано, что в популяции подростков уменьшение уровня адипонектина связано с повышением содержания ХС ЛПНП, наличием ожирения и инсулинрезистентности. Также адипонектин обратно коррелирует с атерогенными липопротеинами у подростков даже после стандартизации данных по ожирению и инсулинрезистентности [6]. Низкий уровень адипонектина в крови связан с высокой концентрацией циркулирующих окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца [7].

Проведенные исследования малочисленны, поэтому исследования патофизиологического механизма влияния адипонектина на ХС ЛПНП весьма актуальны.

Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1)

РАI-1, первичный регулятор фибринолиза, разрушающий внутрисосудистый фибрин [8], также регулирует адгезию и миграцию клеток в субэндотелиальное пространство и, следовательно, может влиять на развитие атеросклеротических бляшек. Повышенная концентрация в крови РАI-1 является установленным фактором риска ишемической болезни сердца [9, 10]. В эпидемиологическом исследовании выявлена прямая связь между РАI-1 и параметрами липидов крови (ТГ и ХС ЛПВП) у здоровых молодых людей [11]. Кроме того, известно, что ЛПОНП способны увеличивать уровень РАI-1, стимулируя его транскрипцию в эндотелиаль-

ных клетках. Показано, что содержание ХС ЛПНП имеет отрицательную корреляцию с концентрацией PAI-1 [12, 13]. Предполагается, что возрастание концентрации в крови PAI-1 сопровождается уменьшением размера частиц ЛПНП и, в результате, повышением риска атеросклеротических ССЗ. Было проведено кросс-секционное исследование с участием 537 амбулаторных пациентов (средний возраст 64 года; мужчин 71 %) с одним или несколькими факторами риска ССЗ. Многофакторный регрессионный анализ после стандартизации по факторам риска ССЗ показал, что повышенный уровень PAI-1 служит независимым предиктором наличия атерогенных более мелких частиц ЛПНП, а увеличение индекса массы тела и содержания в крови ТГ-богатых липопротеинов являются независимыми переменными, связанными с возрастанием содержания PAI-1. Статистический анализ данных пациентов без сахарного диабета с хорошо контролируемым уровнем ХС ЛПНП дал аналогичные результаты. Таким образом, авторы исследования доказали, что повышенный уровень PAI-1 коррелирует с уменьшением размера частиц ЛПНП, увеличивая риск ССЗ даже у пациентов без сахарного диабета с хорошо контролируемым уровнем ХС ЛПНП в крови [14].

Резистин

Резистин — секретируемый адипоцитами гормон, связанный с ожирением и инсулинрезистентностью [15, 16]. Данный адипокин участвует в патогенезе атеросклероза, способствуя дисфункции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и образованию пенистых клеток, что делает резистин одним из ключевых факторов формирования атеросклеротических бляшек и неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ССЗ и сердечной недостаточностью.

Резистин связан с дислипидемией и артериальной гипертензией. У мужчин в Индии его содержание положительно коррелирует с концентрацией ХС ЛПОНП и ТГ, отрицательно — с уровнем ХС ЛПВП [17]. Тем не менее данные результаты противоречивы. Так, в работе A. Cabrera de Leon et al. продемонстрирована обратная зависимость между содержанием резистина и ХС ЛПНП [18]. Данный парадокс разрешается благодаря исследованию, в котором показано, что резистин увеличивает активность пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа (PCSK9) в гепатоцитах человека, что, в свою очередь, подавляет рецептор ЛПНП, вызывая его деградацию [19]. Резистин

и PCSK9 имеют структурную гомологию в богатой цистеином части С-концевого домена и, возможно, образуют агрегационные комплексы для связывания с рецепторами к ЛПНП.

Показано, что обработка гепатоцитов человека резистином значительно увеличивает секрецию аполипопротеина В (апо В), ЛПОНП, а также содержание липидов в гепатоцитах. И наоборот, удаление резистина из сыворотки посредством иммунопреципитации снижает продукцию гепатоцитами апо В [20]. Патологическое влияние резистина на процессы увеличения образования ЛПОНП гепатоцитами заключается в стимуляции синтеза апо В-100, увеличении активности микросомального белка-переносчика триглицеридов и индукции липогенеза.

В совокупности эти результаты показывают, что резистин стимулирует выработку ЛПОНП в печени, увеличивает печеночный липогенез и снижает количество рецепторов к ЛПНП за счет увеличения активности PCSK9 в гепатоцитах. Таким образом, резистин может быть потенциальной мишенью для лечения атерогенной дислипидемии [21].

Интерлейкин-1 бета

ОкЛПНП являются одними из ключевых факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза [22]. Кроме того, окЛПНП воздействуют на функцию эндотелиальных клеток, увеличивая продукцию воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α). При этом связь между ИЛ-1 β и окЛПНП неоднозначна. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что окЛПНП увеличивают экспрессию ряда цитокинов. Отмечено, что нативные ЛПНП не влияют на экспрессию мРНК ИЛ-1 β в перитонеальных макрофагах мыши, в то время как окЛПНП ее ингибируют [23]. Есть и противоположные данные [24].

Выявлена значимая связь полиморфизма +3953 гена *ИЛ-1 β* у здоровых добровольцев с уровнем в крови окЛПНП, у лиц с генотипом ТТ содержание окЛПНП меньше, чем у носителей других генотипов. Многофакторный анализ показал, что этот результат не зависит от пола, возраста, ожирения и артериального давления обследованных добровольцев [25].

Инсулин

Инсулин представляет собой гормон белково-пептидной природы, синтезируемый β -клетками островков Лангерганса поджелудочной

железы [26]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа часто снижено содержание ХС ЛПВП и повышен уровень ХС ЛПНП и ТГ [27]. Эта триада является атерогенным липидным профилем, который наблюдается из-за резистентности к инсулину.

Влияние инсулина на липидный профиль и, в частности, на ХС ЛПНП противоречиво. Некоторые авторы считают, что снижая уровень глюкозы крови и улучшая липидный профиль, инсулин оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы. Также инсулин ингибирует активацию окислительного стресса и, по-видимому, способен противодействовать прооксидантным эффектам гипергликемии [28]. Терапия инсулином способствует уменьшению концентрации общего ХС крови, ТГ и ХС ЛПОНП, в то время как уровень ХС ЛПВП значительно повышается; содержание ХС ЛПНП существенно не изменяется, но существенно увеличивается уровень субфракции ЛПНП-1, а атерогенных субфракций ЛПНП-3 и ЛПНП-4 — снижается [29]. В другом исследовании, изучающем влияние инсулина на липиды, продемонстрировано уменьшение концентрации в крови общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ и увеличение содержания ХС ЛПВП [30].

О высокодозной инсулиновой терапии существует альтернативное мнение. *In vivo* продемонстрировано, что инсулин, особенно в высоких концентрациях, может ускорять атеросклеротический процесс с помощью нескольких механизмов: стимуляции липогенеза *de novo*, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активации генов, участвующих в воспалительном процессе [31]. Высказано предположение, что инсулинрезистентность может быть защитным механизмом, направленным на защиту сердечно-сосудистой системы от перегрузки питательными веществами, особенно у лиц с высоким риском [32]. Противоречивые данные обуславливают актуальность дальнейшего изучения влияния инсулина на липидный профиль, а также определения его эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками.

Лептин

Основная функция лептина, адипокина с молекулярной массой 16 кДа [33], заключается в подавлении аппетита путем проникновения через гематоэнцефалический барьер и снижения функции специфических нейронов, контролирующих аппетит. Однако его роль в сосудистых заболеваниях далеко не ясна. Так, показано, что лечение лептином улучшает течение атеросклеротического заболевания [34]. Напротив, в

другом исследовании терапия лептином стимулировала ускоренное течение атеросклероза и снижала время до окклюзионного тромбоза после травмы сосудов [35].

Лептин усиливает расщепление ТГ и окисление жирных кислот в скелетных мышцах [36], таким образом уменьшая размер депо жировой ткани и уменьшая содержание липидов в скелетных мышцах и в печени. Также показано, что лептин снижает стимулированный инсулином липогенез в белых адипоцитах [37]. Известно, что у пациентов с дефектами функции лептина наблюдается дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышенный уровень общего ХС и ХС ЛПНП, сниженная концентрация ХС ЛПВП) [38].

В клинических исследованиях лечение лептином снижает уровень ТГ, ХС ЛПНП и общего ХС в крови [39]. Однако механизмы, лежащие в основе уменьшения содержания ХС ЛПНП, не известны. Учитывая центральную роль ХС ЛПНП в риске ССЗ, важно понять, как лептин регулирует ХС ЛПНП.

Моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 типа (MCP-1)

MCP-1 — цитокин, принимающий участие в метаболических процессах адипоцитов при ожирении. На сегодняшний день известно, что концентрация MCP-1 в жировых тканях у людей с ожирением повышена по сравнению с лицами без ожирения [40]. Кроме того, увеличение экспрессии MCP-1 в жировой ткани под контролем промотора гена *P2* адипоцитов способствует резистентности к инсулину и накоплению макрофагов в жировой ткани.

Большая часть ХС поступает в адипоциты как через SR-BI-зависимый, так и через SR-BI-независимый механизм, при этом решающее значение для баланса клеточного ХС имеет экскреция ХС. Адипоциты экспрессируют несколько переносчиков ХС, таких как ABCA1 и ABCG1, которые опосредуют отток ХС к апо А-I частиц ЛПВП. Данная функция адипоцитов может быть изменена под влиянием MCP-1 за счет снижения стимулированного инсулином поглощения глюкозы [41]. Также показано, что MCP-1 ингибирует отток ХС из эндотелиальных клеток коронарных артерий человека [42].

MCP-1 играет важную роль в клеточном липидном обмене. Ассоциация данного белка с ХС ЛПНП мало изучена. Есть данные, что окЛПНП активируют эндотелиоциты, продуцирующие MCP-1, благодаря которому возникает миграция моноцитов в субэндотелиальное пространство и стимуляция фагоцитирования мо-

дифицированных и ХС-богатых ЛПНП макрофагами [43]. На сегодняшний день корреляция уровней в крови MCP-1 и ХС ЛПНП мало изучена, поэтому исследования в этом направлении крайне актуальны.

Фактор роста нервов (NGF)

NGF является членом семейства нейротрофинов, типом сигнальных молекул мозга, которые необходимы для созревания синапсов и синаптической пластичности, а также для роста нейронов [44, 45]. NGF играет одну из ключевых ролей в ноцицепции поврежденных тканей, а изменения экспрессии кодирующего его гена могут проявляться на уровне фенотипа [46].

Рецепторы ЛПНП (LDLR) поглощают частицы ЛПНП в периферических тканях. Продемонстрировано, что NGF увеличивает уровень экспрессии LDLR в культивируемых септальных нейронах эмбрионов крыс. Изучение патофизиологического механизма этого процесса показало, что NGF усиливает транскрипцию гена *LDLR*, действуя в основном через рецепторы киназы А тропомиозиновых рецепторов. Также обнаружено, что MylIP/Idol (белок, взаимодействующий с регуляторной легкой цепью миозина и разлагающий LDLR) подавлялся про-NGF, тогда как на другой регулятор LDLR, PCSK9, воздействие про-NGF не влияло. С функциональной стороны NGF и про-NGF увеличивали поглощение ЛПНП. Авторы исследования пришли к выводу, что NGF способен стимулировать захват липопротеинов нейронами, а также влиять на их рост. Увеличение содержания ХС ЛПНП в нейронах может играть функциональную роль во время развития мозга, в процессах нейрорегенерации и после травм головного мозга [47].

Висфатин

Висфатин — адипокин с молекулярной массой 52 кДа, преимущественно секретируемый висцеральной жировой тканью [48]. Оказывает инсулиноподобное действие, связываясь с рецептором инсулина-1, и способен вызывать гипогликемию посредством комбинированного механизма, включающего снижение гликогенолиза в гепатоцитах и стимуляцию утилизации глюкозы в жировых и мышечных клетках. Сигнальные эффекты висфатина проявляет в клетках эндотелия сосудов, контролируя синтез и функциональную активность эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается повышением продукции монооксида азота, увеличением экспрессии и высвобождением фактора роста эндо-

телия сосудов, важнейшего регулятора ангиогенеза и пролиферативных процессов. Также благодаря активации 3-фосфоинозитидного пути и каскада митогенактивируемых протеинкиназ висфатин усиливает пролиферацию клеток эндотелия [49].

Считается, что уровень висфатина увеличивается у людей с ожирением и может иметь потенциальную связь с дислипидемией [50]. Установлено, что повышение содержания висфатина тесно связано с ожирением и дислипидемией у крыс [51]. Тем не менее у людей не обнаружено статистически значимого различия содержания адипокина у лиц без ожирения/избыточного веса и пациентов с ожирением [52].

Оментин-1

Оментин-1 (интелектин-1, рецептор лактоферрина кишечника, эндотелиальный лектин HL-1, лектин, связывающий галактофуранозу), пептид из 313 аминокислот, представляет собой противовоспалительный адипокин, преимущественно экспрессируемый в стромальных сосудистых клетках висцеральной жировой ткани [53]. Оментин-1, как и адипонектин, может активировать 5'-AMP-активированную протеинкиназу и эндотелиальную NO-синтазу, тем самым участвуя в регуляции сосудистого тонуса. Также оментин-1 увеличивает передачу сигнала инсулина, усиливает стимулированный инсулином транспорт глюкозы в адипоцитах человека (но не влияет на базальное поглощение глюкозы) и способствует регуляции липидного обмена. В отличие от адипонектина, оментин-1 участвует в реакциях на стресс, экспрессии белков теплового шока, дифференцировке Т-клеток и апоптозе [54].

На сегодняшний день известно, что у пациентов с ожирением уровень оментина-1 в крови увеличивается после потери веса [55]. К. Watanabe et al. продемонстрировали, что оментин-1 подавляет образование пенистых клеток, индуцированное окЛПНП, таким образом проявляя свои антиатерогенные свойства [56].

Корреляция уровня оментина-1 и липидов на данный момент изучена недостаточно. Имеются ограниченные данные по отдельным показателям липидного обмена. Показано, что концентрация оментина-1 в крови взрослых людей без сахарного диабета 2 типа или ССЗ значимо коррелирует с содержанием ХС ЛПВП и ТГ, в том числе после стандартизации по индексу массы тела. Изучение ассоциации уровня оментина-1 с уровнем ХС ЛПНП является перспективным и требует дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день проведено весьма небольшое число исследований, посвященных изучению ассоциаций разных адипокинов (потенциально атерогенных и потенциально антиатерогенных, провоспалительных и противовоспалительных) с таким ключевым фактором риска ССЗ, как повышенный уровень ХС ЛПНП в крови. Очень часто данные уже проведенных исследований в этой области имеют противоречивые результаты. Проблема абдоминального ожирения, его высокой распространенности, значимого влияния на развитие ССЗ и многие другие распространенные терапевтические заболевания является крайне актуальной, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований адипокинов и их связи с основными факторами риска ССЗ, в частности с гиперхолестеринемией.

Список литературы / References

1. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., Boyko E.J., Retzlaff B.M., Knopp R.H., Brunzell J.D., Kahn S.E. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 2003; 46 (4): 459–469. doi: 10.1007/s00125-003-1074-z
2. Ebrahimi R., Shanaki M., Mohassel Azadi S., Bahraee A., Radmard A.R., Poustchi H., Emamgholipour S. Low level of adiponectin predicts the development of Nonalcoholic fatty liver disease: is it irrespective to visceral adiposity index, visceral adipose tissue thickness and other obesity indices? *Arch. Physiol. Biochem.*, 2022; 128 (1): 24–31. doi: 10.1080/13813455.2019.1661496
3. Kozakova M., Muscelli E., Flyvbjerg A., Frystyk J., Morizzo C., Palombo C., Ferrannini E. Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 2811–2818. doi: 10.1210/jc.2007-2580
4. Yanai H., Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (5): 1190. doi: 10.3390/ijms20051190
5. Karataeva O.V. Features of adiponectin secretion and its relationship with some metabolic parameters in men of working age in the presence of obesity. *Rossiiskiy meditsinskiy zhurnal*, 2017; 23 (6): 312–315 (In Russ.) Каратаева О.В. Особенности секреции адипонектина и его связь с некоторыми показателями метаболизма у мужчин трудоспособного возраста при наличии ожирения. *Российский медицинский журнал*, 2017; 23 (6): 312–315. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-6-312-315
6. Magge S.N., Stettler N., Koren D., Levitt Katz L.E., Gallagher P.R., Mohler E.R., Rader D.J. Adiponectin is associated with favorable lipoprotein profile, independent of BMI and insulin resistance, in adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96 (5): 1549–1554. doi: 10.1210/jc.2010-2364
7. Lautamäki R., Rönnemaa T., Huupponen R., Lehtimäki T., Iozzo P., Airaksinen K.E., Knuuti J., Nuutila P. Low serum adiponectin is associated with high circulating oxidized low-density lipoprotein in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism*, 2007; 56 (7): 881–886. doi: 10.1016/j.metabol.2007.01.018
8. Liu Y.U., Cheng J., Guo X., Mo J., Gao B., Zhou H., Li Z. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene*, 2018; 673: 167–173. doi: 10.1016/j.gene.2018.06.040
9. Jung R.G., Motazedian P., Ramirez F.D., Simard T., di Santo P., Visintini S., Faraz M.A., Labinaz A., Jung Y., Hibbert B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. J.*, 2018; 16: 12. doi: 10.1186/s12959-018-0166-4
10. Sillen M., Declercq P.J. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2020; 7: 364. doi: 10.3389/fcvm.2020.622473
11. Raiko J.R., Oikonen M., Wendelin-Saarenhovi M., Siitonen N., Kahonen M., Lehtimäki T., Viikari J., Jula A., Loo B.M., Huupponen R., Saarikoski L., Juonala M., Raitakari O.T. Plasminogen activator inhibitor-1 associates with cardiovascular risk factors in healthy young adults in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*, 2012; 224 (1): 208–212. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.062
12. Somodi S., Seres I., Lorincz H., Harangi M., Fulop P., Paragh G. Plasminogen activator inhibitor-1 level correlates with lipoprotein subfractions in obese nondiabetic subjects. *Int. J. Endocrinol.*, 2018; 2018: 9596054. doi: 10.1155/2018/9596054
13. Levine J.A., Oleaga C., Eren M., Amaral A.P., Shang M., Lux E., Vaughan D.E. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Scientific Reports*, 2021; 11 (1): 1–13. doi: 10.1038/s41598-020-79948-x
14. Iida K., Tani S., Atsumi W., Yagi T., Kawauchi K., Matsumoto N., Hirayama A. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and low-density lipoprotein heterogeneity as a risk factor of atherosclerotic cardiovascular disease with triglyceride metabolic disorder: a pilot cross-sectional study. *Coronary Artery Disease*, 2017; 28 (7): 577–587. doi: 10.1097/MCA.0000000000000521
15. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2019; 178: 46–63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004
16. Tripathi D., Kant S., Pandey S., Ehtesham N.Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *The FEBS Journal*, 2020; 287 (15): 3141–3149. doi: 10.1111/febs.15322
17. Singh A.K., Tiwari S., Gupta A., Natsu S.M., Mittal B., Pant A.B. Association of resistin with metabolic syndrome in Indian subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2012; 10 (4): 286–291. doi: 10.1089/met.2011.0128
18. Cabrera de Leon A., Almeida Gonzalez D., Gonzalez Hernandez A., Dominguez Coello S., Marrugat J.,

- Juan Aleman Sanchez J., Brito Diaz B., Marcelino Rodriguez I., Perez Mdel C. Relationships between serum resistin and fat intake, serum lipid concentrations and adiposity in the general population. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2014; 21 (5): 454–462. doi: 10.5551/jat.22103
19. Melone M., Wilsie L., Palyha O., Strack A., Rashid S. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 59 (19): 1697–1705. doi: 10.5551/jat.22103
20. Costandi J., Melone M., Zhao A., Rashid S. Human resistin stimulates hepatic overproduction of atherogenic ApoB-containing lipoprotein particles by enhancing ApoB stability and impairing intracellular insulin signaling. *Circ. Res.*, 2011; 108 (6): 727–742. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.238949
21. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2017; 32 (2): 239. doi: 10.3904/kjim.2016.229
22. di Pietro N., Formoso G., Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*, 2016; 84: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.013
23. Fong L.G., Fong T.A., Cooper A.D. Inhibition of lipopolysaccharide-induced interleukin-1 beta mRNA expression in mouse macrophages by oxidized low density lipoprotein. *J. Lipid. Res.*, 1991; 32: 1899–1910. doi: 10.1016/S0022-2275(20)41893-0
24. Okumura T., Fujioka Y., Morimoto S., Masai M., Sakoda T., Tsujino T. Chylomicron remnants stimulate release of interleukin-1beta by THP-1 cells. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2006; 13: 438–450. doi: 10.5551/jat.13.38
25. Manica-Cattani M.F., Duarte M.M.M.F., Ribeiro E.E., de Oliveira R., da Cruz I.B.M. Effect of the interleukin-1B gene on serum oxidized low-density lipoprotein levels. *Clin. Biochem.*, 2012; 45 (9): 641–645. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.023
26. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol. Rev.*, 2018; 98 (4): 2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017
27. Föger B. Lipid lowering therapy in type 2 diabetes. *Wien. Med. Wochenschr.*, 2011; 161 (11–12): 289–296. doi: 10.1007/s10354-011-0908-4
28. Monnier L., Hanefeld M., Schnell O., Colette C., Owens D. Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes & Metabolism*, 2013; 39 (2): 111–117. doi: 10.1016/j.diabet.2013.02.001
29. Aslan I., Kucuksayan E., Aslan M. Effect of insulin analog initiation therapy on LDL/HDL subfraction profile and HDL associated enzymes in type 2 diabetic patients. *Lipids in Health and Disease*, 2013; 12 (1): 1–11. doi: 10.1186/1476-511X-12-54
30. Chaudhuri A., Dandona P. Effects of insulin and other antihyperglycaemic agents on lipid profiles of patients with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011; 13 (10): 869–879. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01423.x
31. Scherer T., Lindtner C., O'Hare J., Hackl M., Zielinski E., Freudenthaler A., Buettner C. Insulin regulates hepatic triglyceride secretion and lipid content via signaling in the brain. *Diabetes*, 2016; 65 (6): 1511–1520. doi: 10.2337/db15-1552
32. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki, M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2015; 64 (3): 673–686. doi: 10.2337/db14-0694
33. Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later. *Nutrients*, 2019; 11 (11): 2704. doi: 10.3390/nu11112704
34. Lloyd D.J., McCormick J., Helmering J., Kim K.W., Wang M., Fordstrom P., Vñniant M. M. Generation and characterization of two novel mouse models exhibiting the phenotypes of the metabolic syndrome: Apob48–/– Lepob/ob mice devoid of ApoE or Ldlr. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008; 294 (3): 496–505. doi: 10.1152/ajpendo.00509.2007
35. Bodary P.F., Gu S., Shen Y., Hasty A.H., Buckler J.M., Eitzman D.T. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler., Thrombosis, and Vascular Biol.*, 2005; 25 (8): 119–122. doi: 10.1161/01.ATV.0000173306.47722.ec
36. Metlakunta A., Huang W., Stefanovic-Racic M., Dedousis N., Sipula I., O'Doherty R.M. Kupffer cells facilitate the acute effects of leptin on hepatic lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2017; 312 (1): 11–18. doi: 10.1152/ajpendo.00250.2016
37. Huang W., Metlakunta A., Dedousis N., Ortmeyer H.K., Stefanovic-Racic M., O'Doherty R.M. Leptin augments the acute suppressive effects of insulin on hepatic very low-density lipoprotein production in rats. *Endocrinology*, 2009; 150 (5): 2169–2174. doi: 10.1210/en.2008-1271
38. Prieur X., Le May C., Magré J., Cariou B. Congenital lipodystrophies and dyslipidemias. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2014; 16 (9): 1–11. doi: 10.1007/s11883-014-0437-x
39. Chong A.Y., Lupsa B.C., Cochran E.K., Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*, 2010; 53 (1): 27–35. doi: 10.1007/s00125-009-1502-9
40. Salas-Salvadó J., Díaz-López A., Ruiz-Canela M., Basora J., Fitó M., Corella D., Martínez-González M.Á. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: one-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care*, 2019; 42 (5): 777–788. doi: 10.2337/dc18-0836
41. Sartipy P., Loskutoff D.J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2003; 100 (12): 7265–7270. doi: 10.1073/pnas.1133870100
42. Sun R.L., Huang C.X., Bao J.L., Jiang J.Y., Zhang B., Zhou S.X., Zhang Y.L. CC-chemokine ligand 2 (CCL2) suppresses high density lipoprotein (HDL) internalization and cholesterol efflux via CC-chemokine receptor 2 (CCR2) induction and p42/44 mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2016; 291 (37): 19532–19544. doi: 10.1074/jbc.M116.714279

43. Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Putintseva E.V., Bondarev G.A. Oxidized low-density lipoproteins before and after reconstructive interventions on the main arteries of the lower extremities. *Vestnik Natsionalno-go mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*, 2015; 10 (1): 14–17. (In Russ.) Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Путинцева Е.В., Бондарев Г.А. Окисленные липопротеины низкой плотности до и после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*, 2015; 10 (1): 14–17. www.elibrary.ru/item.asp?id=26713873
44. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.*, 2012; 64 (2): 238–258. doi: 10.1124/pr.111.005108
45. Minnone G., de Benedetti F., Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (5): 1028. doi: 10.3390/ijms18051028
46. Mantyh P.W., Koltzenburg M., Mendell L.M., Tive L., Shelton D.L., Warner D.S. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *The J. Am. Soc. Anesthesiol.*, 2011; 115 (1): 189–204. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821b1ac5
47. Do H.T., Bruelle C., Pham D.D., Jauhiainen M., Eriksson O., Korhonen L.T., Lindholm D. Nerve growth factor (NGF) and pro-NGF increase low-density lipoprotein (LDL) receptors in neuronal cells partly by different mechanisms: role of LDL in neurite outgrowth. *J. Neurochem.*, 2016; 136 (2): 306–315. doi: 10.1111/jnc.13397
- Teplan V., Senolt L., Hulejova H., Stollova M., Gurlach R. Early changes in serum visfatin after abdominal surgery: a new pro-inflammatory marker in diagnosis? Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2014; 159 (3): 489–496. doi: 10.5507/bp.2014.012
49. Kuznetsova L.A., Shpakov A.O. Adipokines and their possible role in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2018; 14 (2): 201–206. (In Russ.) Кузнецова Л.А., Шпаков А.О. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2018; 14 (2): 201–206. www.elibrary.ru/item.asp?id=3574179
50. Naz R., Tauqeer S., Bibi Y., Ayub M. Level of visfatin in obese and diabetic Balb/c mice. *Pak. J. Physiol.*, 2017; 13 (3): 36–38. www.pps.org.pk/PJP/13-3/Raeesa.pdf
51. Shafeeq N.K. Visfatin PON-1 Levels in Iraqi Hyperthyroidism Patient's with Dyslipidemia. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2019; 34 (1): 101–107. doi: 10.1007/s12291-017-0717-7
52. Bardymova T.P., Berezina M.V., Batunova E.V., Miroshnichenko I.A. Metabolic features of obese patients. *Meditsinskii sovet*, 2017; 20: 157–159 (In Russ.) Бардымова Т.П., Березина М.В., Батунова Е.В., Мирошниченко И.А. Метаболические особенности пациентов с ожирением. *Медицинский совет*, 2017; 20: 157–159. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-157-159
53. Pan X., Kaminga A.C., Wen S.W., Acheampong K., Liu A. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2019; 14 (12): e0226292. doi: 10.1093/cvr/cvw016
54. Lesná J., Tichá A., Hyšpler R., Musil F., Bláha V., Sobotka L., Šmahelová A. Omentin-1 plasma levels and cholesterol metabolism in obese patients with diabetes mellitus type 1: impact of weight reduction. *Nutrition & Diabetes*, 2015; 5 (11): 183–183. doi: 10.1038/nutd.2015.33
55. Moreno-Navarrete J.M., Catalán V., Ortega F., Gómez-Ambrosi J., Ricart W., Frühbeck G., Fernández-Real J.M. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutrition & Metabolism*, 2010; 7 (1): 1–6. doi: 10.1186/1743-7075-7-27
56. Watanabe K., Watanabe R., Konii H., Shirai R., Sato K., Matsuyama T.A., Ishibashi-Ueda H., Koba S., Kobayashi Y., Hirano T., Watanabe T. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovasc. Res.*, 2016; 110 (1): 118–128. doi: 10.1093/cvr/cvw016

Сведения об авторах:

Александр Николаевич Спиридонов, врач-ординатор по специальности «Кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Алена Дмитриевна Худякова, канд. мед. наук, руководитель лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr N. Spiridonov, doctor-resident in the specialty «Cardiology», Novosibirsk, Russia, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Alena D. Khudiakova, Ph.D, head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Yuliia I. Ragino, DM, professor, corresponding member RAS, head, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 28.04.2022

После доработки 04.05.2022

Принята к печати 15.05.2022

Received

Revision received

Accepted

28.04.2022

04.05.2022

15.05.2022

