

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

П. Ю. Филинюк , А. Н. Шишкин , И. Ю. Пчелин , Н. В. Худякова ,
В. А. Воловникова , Т. Г. Кулибаба 

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Филинюк Павел Юрьевич — pasha.filinyuk@mail.ru

Стремительное распространение ожирения и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний вызывает серьёзную обеспокоенность в научно-медицинской сфере. Несмотря на многообразные подходы к решению данных проблем, до сих пор отсутствуют видимые успехи в борьбе с ожирением на популяционном уровне, а сердечно-сосудистая патология всё ещё остаётся одной из главных причин смертности и инвалидизации в мире. Это ведёт к закономерным попыткам найти новые терапевтические пути. Одним из таких направлений может стать таргетная фармакологическая терапия дисфункции жировой ткани. Данная статья посвящена обзору эффектов таких адипоцитокинов, как адипонектин и лептин, одних из самых хорошо изученных маркеров нарушения функционирования жировой ткани, а также некоторых современных подходов к медикаментозной коррекции их влияний на сердечно-сосудистую систему. Проведённый анализ данных показывает, что гипoadипонектинемия и гиперлептинемия в сочетании с лептинорезистентностью ассоциируются с сердечно-сосудистыми заболеваниями и неблагоприятным прогнозом, а коррекция патологически изменённых уровней вышеупомянутых адипоцитокинов с достижением их оптимального соотношения может являться значимой терапевтической целью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, адипоцитокины, адипонектин, лептин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филинюк П.Ю., Шишкин А.Н., Пчелин И.Ю., Худякова Н.В., Воловникова В.А., Кулибаба Т.Г. Некоторые особенности коррекции дисфункции жировой ткани // *Juvenis scientia*. 2023. Том 9. № 6. С. 6-17. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_6_6-17. EDN: HFBEVZ.




Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_6_6-17
EDN: HFBEVZ

SOME FEATURES OF CORRECTION OF ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION

P. Yu. Filiniuk , A. N. Shishkin , I. Yu. Pchelin , N.V. Khudyakova ,
V. A. Volovnikova , T. G. Kulibaba 

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

 Filiniuk Pavel — pasha.filinyuk@mail.ru

The rapid spread of obesity and associated cardiovascular disease is of serious concern in the scientific and medical field. Despite diverse approaches to solving these problems, there is still no visible success in the fight against obesity at the population level, and cardiovascular pathology still remains one of the main causes of death and disability in the world. This leads to attempts aimed at finding new therapeutic options. Targeted pharmacological therapy for adipose tissue dysfunction represents one of the potential solutions. In the present article, we review the effects of adipocytokines such as adiponectin and leptin, as one of the most well-studied markers of disruption of the normal functioning of adipose tissue, as well as some modern approaches to pharmacological correction of their effects on the cardiovascular system. The analysis of the data shows that hypo adiponectinemia and hyperleptinemia in combination with leptin resistance are associated with cardiovascular disease and poor prognosis, and correction of pathologically altered levels of the above-mentioned adipocytokines to achieve their optimal ratio may represent a relevant therapeutic goal.

KEYWORDS: cardiovascular disease, obesity, adipocytokines, adiponectin, leptin.**FOR CITATION:** Filiniuk PY, Shishkin AN, Pchelin IY, Khudyakova NV, Volovnikova VA, Kulibaba TG. Some Features of Correction of Adipose Tissue Dysfunction. *Juvenis scientia*. 2023;9(6):6-17. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_6_6-17.

ВВЕДЕНИЕ

Эволюция представлений об ожирении у *Homo sapiens* прошла длинный путь от выявления определённых внешних признаков к пониманию необходимости проведения одновременной оценки количества, качественного состава и распределения жировой ткани в организме, изучения её свойств, а также прогнозированию риска развития ассоциированной патологии и, наконец, к представлению об ожирении как о древнем и неоднозначном механизме адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды, который распространён среди многих видов живых существ [1].

Стремительное распространение ожирения, вероятно, являющееся одним из самых быстрых фенотипических изменений вида Человек разумный, только подтверждает его эффективность как адаптационного механизма. Однако, результирующий эффект данного способа сохранения энергии (положительный или отрицательный) для человека во многом зависит от состояния организма и влияния условий окружающей среды. К примеру, в прошлом польза этого механизма была очевидна в периоды популяционного «голода», но она являлась спорной в периоды пищевого «изобилия». Эта закономерность хорошо согласуется с некоторыми положениями известной теории «бережливого генотипа» [2].

В медицине большое внимание уделяется изучению ассоциированных с ожирением патологических состояний. Согласно определению ВОЗ, ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3].

Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при ожирении сложен и обусловлен такими компонентами, как дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, влияние неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гемодинамическое воздействие избытка жировой ткани и пр. В некоторых исследованиях также продемонстрировано, что важную роль в развитии ССЗ

может играть характер распределения жировой ткани в организме, т.е. фенотип ожирения и нарушение метаболизма выделяемых жировой тканью биологически активных веществ — адипоцитокинов [4, 5]. Именно дисфункция жировой ткани в настоящее время вызывает пристальный интерес исследователей, однако несмотря на сформированные подходы к коррекции большинства других механизмов, участвующих в патогенезе ССЗ при ожирении, до сих пор нет консенсуса относительно точных диагностических критериев данного состояния и достоверных способов его медикаментозной коррекции.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И АДИПОЦИТОКИНЫ

Жировая ткань гистологически неоднородна. Она выполняет большое количество сложных и многообразных функций: хранение энергии, иммунную, механическую, эндокринную функции, термогенез. Для разных типов жировой ткани характерны уникальные эндокринные свойства, которые во многом обусловлены секретируемыми адипоцитокинами [6]. Представляется логичным предположение, что и уникальные для различных фенотипов ожирения адипоцитокиновые профили будут реализовывать различные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

Насколько дисфункция жировой ткани влияет на сердечно-сосудистый риск? Наиболее подробно этот вопрос изучен в отношении таких адипоцитокинов, как адипонектин и лептин, которые с позиции влияния на сердечно-сосудистую систему во многом находятся между собой в диаметрально противоположных отношениях.

КОРРЕКЦИЯ ОЖИРЕНИЯ: АКЦЕНТ НА АДИПОЦИТОКИНЫ

К современным направлениям лечения ожирения можно отнести: поведенческую терапию, рациональную диету, рациональные физические нагрузки, фармакологическую терапию и хирургические методы лечения.

Применение данных методов имеет свои противопоказания и ограничения. К примеру, физические нагрузки имеют ограниченное применение у пациентов с ожирением и патологией опорно-

двигательного аппарата. Не говоря уже о целом ряде противопоказаний к применению различных препаратов и хирургических вмешательств для лечения ожирения.

Также следует отметить, что несмотря на многочисленные подходы к решению проблемы растущей распространённости ожирения, успехи в борьбе с данной «пандемией» на популяционном уровне представляются скромными, если учесть, что, согласно информации ВОЗ, в 2014 г. более 1,9 млрд взрослого населения во всём мире имели избыточный вес, из них 600 млн человек страдали ожирением. При сохраняющейся тенденции к 2030 году приблизительно 1,1 млрд могут иметь ожирение [7, 8]. По предварительным оценкам это приведёт к увеличению риска развития заболеваемости коронарных артерий до 97% [9].

Таким образом, на текущий момент успехи в лечении ожирения на популяционном уровне представляются неудовлетворительными, а прогноз в отношении развития ассоциированных с ожирением ССЗ неутешителен. В некоторых случаях существующие методики лечения ожирения имеют противопоказания и ограничения к применению. С учётом этих обстоятельств представляется целесообразным, наряду с продолжающимся совершенствованием методов лечения ожирения и связанных с ним ССЗ, уделить внимание вопросу о непосредственной медикаментозной коррекции дисфункции жировой ткани, на примере модуляции эффектов одних из самых хорошо изученных адипоцитокинов: адипонектина и лептина.

ЭФФЕКТЫ АДИПОНЕКТИНА И ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Адипонектин — пептидный гормон, участвующий в разнообразных метаболических процессах. Он синтезируется адипоцитами, а также в гораздо меньшей степени — кардиомиоцитами и циркулирует в крови в низко-, средне- и высокомолекулярных формах [10, 11]. Его действие реализуется через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 [12]. Концентрация адипонектина в крови имеет обратную корреляцию с количеством жировой ткани в организме, при этом механизм реализации этой связи не до конца изучен. Влияние адипонектина

на сердечно-сосудистую систему в большинстве случаев характеризуется как кардиопротективное благодаря противовоспалительному и антиатерогенному эффектам [13, 14]. Ряд исследований указывает на то, что гипoadипонектинемия является значимым фактором развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), а её степень коррелирует с тяжестью течения ИБС [15–17]. Гипoadипонектинемия ассоциирована с повышением риска развития инсульта [18] и более высокой летальностью при инсульте [19]. Также выявлена связь между дефицитом адипонектина и сердечной недостаточностью [20, 21].

Кроме того, адипонектин обладает противовоспалительным и антифибротическим эффектами в отношении гепатоцитов, препятствуя развитию такого независимого фактора сердечно-сосудистого риска, как НАЖБП [22].

Важно отметить, что в ряде других исследований демонстрировалось, что более высокие уровни адипонектина определяются при повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [23, 24]. Однако данный парадокс, вероятно, является компенсаторной реакцией [25], которая направлена на восстановление нормального функционального состояния сердечно-сосудистой системы и является следствием, а не причиной сердечно-сосудистой патологии.

Ранее было выявлено, что фибраты, тиазолидиндионы, статины и ряд других препаратов, применяющихся для лечения диабета и ССЗ, способны опосредованно увеличивать секрецию адипонектина, однако нет исчерпывающих данных о выраженности и значимости этого эффекта [26–28].

Относительно медикаментозной коррекции эффектов адипонектина ведутся исследования в направлении как непосредственной медикаментозной коррекции гипoadипонектинемии [29], так и воздействия на адипонектиновые рецепторы [30].

Для повышения уровня адипонектина был разработан мономерный адипонектин человека. В экспериментах на свиньях установлено, что при инфузии данного препарата в коронарные артерии происходило увеличение коронарного кровотока и улучшение систоло-диастолической

функции сердца посредством модуляции β 2-адренорецептор-зависимого высвобождения оксида азота. Это подтверждает, что адипонектин обладает кардиопротективным действием не только за счёт своего противовоспалительного и инсулин-сенситизирующего эффектов, но и благодаря непосредственному положительному влиянию на сердечно-сосудистые механизмы [31]. Другой подход, заключающийся в усилении адипонектиновой сигнализации, реализуется благодаря разработке агонистов рецепторов адипонектина.

Наиболее изученным в настоящее время является пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов адипонектина (AdipoRon), который способен активировать рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 [32]. В экспериментальных моделях на грызунах установлено, что применение AdipoRon, уменьшает степень гипертрофии и фиброза сердца при перегрузке давлением, что потенциально может иметь перспективы при лечении сердечной недостаточности. Предполагается, что AdipoRon может оказаться эффективен в терапии атеросклероза [33].

В качестве потенциально эффективных агонистов рецепторов адипонектина также идентифицированы такие вещества, как осмотин, пептид Per70, молекула PEG-BHD1028 [34], однако разработка этих агонистов для клинического применения находится на начальном этапе.

ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА И ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Лептин — другой хорошо изученный адипоцитокин, секретируемый преимущественно жировой тканью. Открыт в 1994 году при изучении ожирения у лабораторных мышей [35].

Главными эффектами лептина являются анорексигенный эффект и стимуляция энергозатрат. Данный адипоцитокин воздействует на ткани посредством влияния на различные изоформы лептинового рецептора. Гипертрофия адипоцитов ведёт к увеличению продукции ими лептина, который затем связывается с рецепторами лептина в головном мозге, передающими сигналы для снижения потребления пищи и увеличения расхода энергии [36, 37]. Лептин реализует свои эффекты,

воздействуя на ядра гипоталамуса, в частности, nucleus arcuatus и подавление эффектов нейропептида Y (NPY). Последний оказывает разноплановое влияние на организм, участвуя в регуляции пищеварения, активности иммунитета, частоты и силы сердечных сокращений, артериального давления [38–40].

Концентрация лептина в крови прямо пропорциональна количеству белой жировой ткани в организме. Он циркулирует в плазме либо в свободной форме, либо будучи связанным с белками-транспортерами [41]. В экспериментах установлено, что длительное введение данного вещества в сосудистое русло или в желудочки мозга способствовало стимуляции симпатической нервной системы и тахикардии [42, 43]. Однако известно, что растущая при ожирении концентрация лептина во многих случаях не сопровождается подавлением аппетита. Этот эффект получил название лептинорезистентности (ЛР) [44], которая может являться одним из ведущих механизмов развития алиментарно-конституционального ожирения.

Возможные причины гиперлептинемии и ЛР включают в себя мутации гена ob, кодирующего лептин, нарушения на уровне транспортного белка, обеспечивающего поступление лептина через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему [45], изменение количества тканевых рецепторов к лептину и их митохондриальной РНК [46–48].

Заслуживающим внимания является тот факт, что в адипоцитах эпикардиальной жировой ткани, которая секретирует большое количество биологически активных веществ, продукция лептина идёт более активно, чем в клетках подкожной жировой клетчатки [49, 50]. Следовательно, локализация лептиновых рецепторов также может являться фактором развития ЛР.

Эффекты лептина на сердечно-сосудистую систему при гиперлептинемии и ЛР в основном являются негативными. Он способствует гипертрофии миокарда левого желудочка и артериальной гипертензии [51–53], увеличению риска тромбообразования [54], ремоделированию сосудов [55], а также стимулирует развитие атеросклероза [56, 57] и НАЖБП [58].

В ряде крупных исследований было продемонстрировано наличие положительной связи между повышенным уровнем лептина и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Подтверждено, что выраженная гиперлептинемия является независимым предиктором краткосрочного наступления сердечной смерти и инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), независимо от других факторов риска [59–61].

Продемонстрирована взаимосвязь между высокими уровнями лептина и наличием, а также степенью поражения коронарных артерий атеросклерозом у пациентов с ИБС [62]. Кроме того, концентрация лептина может влиять на результаты тромболитической терапии, поскольку высокие уровни лептина при поступлении в течение 6 часов после ИМ были связаны со снижением эффективности тромболитизиса [63].

На основании вышеизложенных данных складывается мнение, что снижение концентрации лептина в плазме и преодоление ЛР может замедлять процессы развития ССЗ и улучшать исход сердечно-сосудистых событий.

Установлено, что опосредованное влияние на снижение уровня лептина у пациентов оказывают статины, некоторые гипогликемические и антигипертензивные препараты [64, 65], однако выраженность этого механизма и его значимость в реализации кардиопротективного эффекта для данных классов препаратов требуют дальнейшего изучения, и пока что нет однозначных данных о влиянии этих препаратов на патогенез ССЗ и сердечно-сосудистый прогноз через лептин-модулирующий механизм.

Для преодоления проблемы гиперлептинемии и ЛР ведутся исследования в области применения нейтрализующих антител к лептину. Были получены три моноклональных антитела (hLep2, hLep3 и hLep5), для которых подтверждена нейтрализующая активность *in vitro*. Их применение в экспериментах *in vivo* на лабораторных мышах позволило достичь снижения массы тела [66], однако степень их влияния на патогенез ССЗ досконально ещё не изучена.

Синтезирован антагонист лептина Lep A. Местное применение данного препарата однократно

в низкой дозе у мышей с ангиотензин-2-индуцированной аневризмой восходящей аорты замедляло её расширение и уменьшало вероятность разрыва. Кроме того, уменьшалась гипертрофия левого желудочка и толщина створок аортального клапана [67].

Вместе с тем ведутся исследования эффектов терапии лептиновыми сенсбилизаторами — веществами, которые повышают способность лептина пересекать гематоэнцефалический барьер благодаря эндоцитозу [68, 69], поскольку это позволяет преодолеть ЛР [70, 71]. Применение препаратов на их основе может быть перспективным для лечения ожирения, а также профилактики и терапии связанных с ним ССЗ. За последние годы были обнаружены лептин-сенсбилизующие эффекты таких веществ, как целастрол [72] и витаферин А [73].

КОРРЕКЦИЯ АДИПОНЕКТИН-ЛЕПТИНОВОГО СООТНОШЕНИЯ

Известно, что между уровнями адипонектина и лептина обычно наблюдается обратная корреляционная зависимость. Например, при ожирении у пациентов с гипoadипонектинемией наблюдается высокий уровень циркулирующего лептина [74].

Относительно недавно соотношение концентрации адипонектина к лептину (А/Л) было представлено в качестве нового маркера дисфункции жировой ткани и кардиометаболического риска. $A \text{ (мкг/мл)} / L \text{ (нг/мл)} > 1$ считается физиологическим и соответствует низкому кардиометаболическому риску, значение от 0,5 до 1 — умеренному, а $< 0,5$ — высокому. В ряде работ подтверждено, что А/Л может являться прогностически надёжным маркером дисфункции жировой ткани и ССЗ [75–77]. Установлено, что А/Л коррелирует с такими факторами риска, как уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 типа [78–80]. Поэтому новой потенциальной терапевтической мишенью может являться одновременное воздействие на уровни вышеупомянутых адипоцитокинов с целью увеличения А/Л.

Можно ли говорить о достижении целевого значения А/Л у пациентов с дисфункцией жировой

ткани и ССЗ по аналогии с достижением других целевых параметров у пациентов с кардиоваскулярной патологией? Вопрос пока что не изучен в должной мере. Теоретически у пациентов с дисфункцией жировой ткани и ССЗ достижение целевого значения А/Л благодаря сочетанию методов коррекции гипoadипонектинемии и гиперлептинемии может являться оптимальным вариантом терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Явление дисфункции жировой ткани в контексте изучения сердечно-сосудистой патологии требует большей конкретизации. Гипoadипонектинемия и гиперлептинемия в сочетании с лептинорезистентностью ассоциируются с кардиоваскулярной патологией и неблагоприятным прогнозом. Восстановление нормальных уровней вышеописанных адипоцитокинов с достижением их оптимального

соотношения может являться значимой терапевтической целью для уменьшения бремени сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то что использование таргетной медикаментозной коррекции эффектов адипонектина и лептина находится на начальном этапе, с каждым годом это направление привлекает всё большее внимание.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Birsoy K, Festuccia WT, Laplante M. *A comparative perspective on lipid storage in animals*. J Cell Sci. **2013**;126(Pt 7):1541-1552. DOI: 10.1242/jcs.104992
2. Neel JV. *The "thrifty genotype" in 1998*. Nutr Rev. **1999**;57(5 Pt 2):S2-S9. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1999.tb01782.x
3. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. *Ожирение. Клинические рекомендации // Consilium Medicum*. **2021**. Т. 23, № 4. С. 311-325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. *Obesity. Clinical guidelines*. Consilium Medicum. **2021**;23(4):311-325 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832. EDN: GYUVLJ
4. Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, et al. *Metabolically healthy and unhealthy obese — the 2013 Stock Conference report*. Obes Rev. **2014**;15(9):697-708. DOI: 10.1111/obr.12199
5. Wronkowitz N, Romacho T, Sell H, Eckel J. *Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease*. Front Horm Res. **2014**;43:79-92. DOI: 10.1159/000360560
6. Шишкин А.Н., Князева А.И. *Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением // Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. **2022**. Т. 21, № 3(83). С. 4-11. [Shishkin AN, Kniazeva AI. *Endothelial dysfunction in patients with obesity*. Regional Blood Circulation and Microcirculation. **2022**;21(3):4-11. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11. EDN: LLAGEC
7. Трошина Е.А., Ершова Е.В. *Фармакотерапия ожирения: что нового? // Проблемы эндокринологии*. **2018**. Т. 64, №4. С. 270-276. [Troshina EA, Ershova EV. *Pharmacotherapy of obesity: what's new?* Problems of Endocrinology. **2018**;64(4):270-276 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl9315. EDN: YLICUP
8. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. *Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030*. Int J Obes (Lond). **2008**;32(9):1431-1437. DOI: 10.1038/ijo.2008.102
9. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. *Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications*. Int J Mol Sci. **2019**;20(9):2358. DOI: 10.3390/ijms20092358
10. Fang H, Judd RL. *Adiponectin Regulation and Function*. Compr Physiol. **2018**;8(3):1031-1063. DOI: 10.1002/cphy.c170046

11. Natarajan R, Salloum FN, Fisher BJ, et al. *Hypoxia inducible factor-1 upregulates adiponectin in diabetic mouse hearts and attenuates post-ischemic injury*. J Cardiovasc Pharmacol. **2008**;51(2):178-187. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31815f248d
12. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, et al. *Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. **2014**;28(1):15-23. DOI: 10.1016/j.beem.2013.09.003
13. Del Turco S, Navarra T, Gastaldelli A, Basta G. *Protective role of adiponectin on endothelial dysfunction induced by AGEs: a clinical and experimental approach*. Microvasc Res. **2011**;82(1):73-76. DOI: 10.1016/j.mvr.2011.03.003
14. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. *ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism*. Trends Endocrinol Metab. **2002**;13(2):84-89. DOI: 10.1016/s1043-2760(01)00524-0
15. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men*. JAMA. **2004**;291(14):1730-1737. DOI: 10.1001/jama.291.14.1730
16. Shams M, Rasekhi Kazerouni A, Ostovan MA, Omrani GR. *The relationship between serum adiponectin levels with the presence and severity of coronary artery disease*. Arch Iran Med. **2012**;15(10):611-616.
17. Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, et al. *The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Diabetologia. **2005**;48(1):41-48. DOI: 10.1007/s00125-004-1597-y
18. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, et al. *Hypo adiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2005**;25(4):821-826. DOI: 10.1161/01.ATV.0000157784.25920.a7
19. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, et al. *Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke*. Stroke. **2005**;36(9):1915-1919. DOI: 10.1161/01.STR.0000177874.29849.f0
20. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. *Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart*. Nat Med. **2004**;10(12):1384-1389. DOI: 10.1038/nm1137
21. Liao Y, Takashima S, Maeda N, et al. *Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism*. Cardiovasc Res. **2005**;67(4):705-713. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.04.018
22. Buechler C, Haberl EM, Rein-Fischboeck L, Aslanidis C. *Adipokines in Liver Cirrhosis*. Int J Mol Sci. **2017**;18(7):1392. DOI: 10.3390/ijms18071392
23. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. *Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure*. Circulation. **2005**;112(12):1756-1762. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972
24. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, et al. *Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans*. J Clin Endocrinol Metab. **2006**;91(12):5044-5050. DOI: 10.1210/jc.2006-0107
25. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. *Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания // Фарматека*. **2015**. № 5(298). С. 38-43. [Verbovoi AF, Mitroshina EV, Sharonova LA. *Adipokiny i serdechno-sosudistye zabolevaniya (Adipokines and cardiovascular disease)*. Farmateka. **2015**;(5):38-43. (in Russ.)]. EDN: TRVBZL
26. Sahebkar A, Watts GF. *Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Atherosclerosis. **2013**;230(1):110-120. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026
27. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity*. Nat Med. **2001**;7(8):941-946. DOI: 10.1038/90984
28. Combs TP, Wagner JA, Berger J, et al. *Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization*. Endocrinology. **2002**;143(3):998-1007. DOI: 10.1210/endo.143.3.8662
29. Saleh S, El-Maraghy N, Reda E, Barakat W. *Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: role of adiponectin and TNF- α* . An Acad Bras Cienc. **2014**;86(4):1935-1948. DOI: 10.1590/0001-3765201420140212

30. Kawano J, Arora R. *The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. J Cardiometab Syndr. **2009**;4(1):44-49. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00030.x
31. Grossini E, Prodam F, Walker GE, et al. *Effect of monomeric adiponectin on cardiac function and perfusion in anesthetized pig*. J Endocrinol. **2014**;222(1):137-149. DOI: 10.1530/JOE-14-0170
32. Okada-Iwabuchi M, Yamauchi T, Iwabuchi M, et al. *A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity*. Nature. **2013**;503(7477):493-499. DOI: 10.1038/nature12656
33. Zhang N, Wei WY, Liao HH, et al. *AdipoRon, an adiponectin receptor agonist, attenuates cardiac remodeling induced by pressure overload*. J Mol Med (Berl). **2018**;96(12):1345-1357. DOI: 10.1007/s00109-018-1696-8
34. Liu Y, Vu V, Sweeney G. *Examining the Potential of Developing and Implementing Use of Adiponectin-Targeted Therapeutics for Metabolic and Cardiovascular Diseases*. Front Endocrinol (Lausanne). **2019**;10:842. DOI: 10.3389/fendo.2019.00842
35. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature. **1994**;372(6505):425-432. DOI: 10.1038/372425a0
36. Park HK, Ahima RS. *Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism*. Metabolism. **2015**;64(1):24-34. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.08.004
37. Papatheanasiou AE, Nolen-Doerr E, Farr OM, Mantzoros CS. *GEOFFREY HARRIS PRIZE LECTURE 2018: Novel pathways regulating neuroendocrine function, energy homeostasis and metabolism in humans*. Eur J Endocrinol. **2019**;180(2):R59-R71. DOI: 10.1530/EJE-18-0847
38. Matsuda M, Kawasaki F, Inoue H, et al. *Possible contribution of adipocytokines on diabetic neuropathy*. Diabetes Res Clin Pract. **2004**;66 Suppl 1:S121-S123. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.05.010
39. Thorsell A, Mathé AA. *Neuropeptide Y in Alcohol Addiction and Affective Disorders*. Front Endocrinol (Lausanne). **2017**;8:178. DOI: 10.3389/fendo.2017.00178
40. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. *Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications*. Ann Intern Med. **2010**;152(2):93-100. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008
41. Polyzos SA, Mantzoros CS. *Leptin in health and disease: facts and expectations at its twentieth anniversary*. Metabolism. **2015**;64(1):5-12. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.017
42. Осипова А.А. *Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы // Окружающая среда и энерговедение*. **2019**. № 2(2). С. 55-82. [Osipova AA. *The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms*. Journal of Environmental Earth and Energy Study. 2019;(2):55-82. (In Russ.)] DOI: 10.5281/zenodo.3328788. EDN: XMYVEF
43. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. *Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension*. J Clin Invest. **2000**;105(9):1243-1252. DOI: 10.1172/JCI8341
44. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. *Лептинорезистентность, нерешённые вопросы диагностики // Проблемы эндокринологии*. **2018**. Т. 64, № 1. С. 62-66. [Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. *Leptin resistance: unsolved diagnostic issues*. Problems Of Endocrinology. **2018**;64(1):62-66. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl8740. EDN: YVFZXX
45. Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. *Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity*. Peptides. **1999**;20(11):1341-1345. DOI: 10.1016/s0196-9781(99)00139-4
46. Schaab M, Kratzsch J. *The soluble leptin receptor*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. **2015**;29(5):661-670. DOI: 10.1016/j.beem.2015.08.002
47. Groba C, Mayerl S, van Mullem AA, et al. *Hypothyroidism compromises hypothalamic leptin signaling in mice*. Mol Endocrinol. **2013**;27(4):586-597. DOI: 10.1210/me.2012-1311
48. Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Pourhasan-Moghaddam M, et al. *Inhibition of leptin and leptin receptor gene expression by silibinin-curcumin combination*. Asian Pac J Cancer Prev. **2014**;14(11):6595-6599. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.11.6595

49. Чёрная А., Камышанская И.Г., Пчелин И.Ю. *Физиологическое и патологическое значение перикардального жира для сердца и прилежащих сосудов* // *Juvenis scientia*. **2022**. Т. 8. № 1. С. 32-41. [Chiornaya A, Kamyshanskaya IG, Pchelin IY. *Physiological and pathological significance of pericardial fat for the heart and adjacent vessels*. *Juvenis scientia*. **2022**;8(1):32-41 (in Russ)]. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_32-41. EDN: JZAEYE
50. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылев Ю.А. и др. *Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. **2017**. Т. 163, № 5. С. 560-563. [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. *Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. **2017**;163(5):560-563 (in Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5. EDN: YRSVGD
51. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **2002**;26(11):1407-1433. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802142
52. Xu FP, Chen MS, Wang YZ, et al. *Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes*. *Circulation*. **2004**;110(10):1269-1275. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140766.52771.6D
53. Shankar A, Xiao J. *Positive relationship between plasma leptin level and hypertension*. *Hypertension*. **2010**;56(4):623-628. DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.148213
54. Vega GL, Grundy SM. *Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio*. *J Obes*. **2013**;2013:409679. DOI: 10.1155/2013/409679
55. Zeidan A, Purdham DM, Rajapurohitam V, et al. *Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy*. *J Pharmacol Exp Ther*. **2005**;315(3):1075-1084. DOI: 10.1124/jpet.105.091561
56. Nalini D, Karthick R, Shirin V, et al. *Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases - a study from Chennai based Population*. *Thromb J*. **2015**;13:12. DOI: 10.1186/s12959-015-0042-4
57. Чаулин А.М. *Роль лептина в патогенезе атеросклероза: акцент на взаимодействии лептина с макрофагами* // *Научное обозрение. Биологические науки*. **2021**. № 3. С. 5-10. [Chaulin AM. *The role of leptin in the pathogenesis of atherosclerosis: emphasis on the interaction of leptin with macrophages*. *Scientific Review. Biological science*. **2021**;(3):5-10. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/srbs.1228. EDN: WIFFIG
58. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. *The potential adverse role of leptin resistance in non-alcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature*. *J Clin Gastroenterol*. **2011**;45(1):50-54. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181ec5c66
59. Hall ME, Harmancey R, Stec DE. *Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism*. *World J Cardiol*. **2015**;7(9):511-524. DOI: 10.4330/wjc.v7.i9.511
60. Pieterse C, Schutte R, Schutte AE. *Leptin relates to prolonged cardiovascular recovery after acute stress in Africans: The SABPA study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **2016**;26(1):45-52. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.014
61. Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, et al. *Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease*. *Ann Med*. **2017**;49(5):448-454. DOI: 10.1080/07853890.2017.1301678
62. Hasan-Ali H, Abd El-Mottaleb NA, Hamed HB, Abd-Elsayed A. *Serum adiponectin and leptin as predictors of the presence and degree of coronary atherosclerosis*. *Coron Artery Dis*. **2011**;22(4):264-269. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283452431
63. Amasyali B, Aytimir K, Kose S, et al. *Admission plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction*. *Angiology*. **2006**;57(6):671-680. DOI: 10.1177/0003319706295204
64. Takahashi Y, Satoh M, Tabuchi T, Nakamura M. *Prospective, randomized, single-blind comparison of ef-*

- fects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. **2012**;27(4):337-343. DOI: 10.1007/s00380-011-0156-y
65. Katsiki N, Mikhailidis DP, Gotzamani-Psarrakou A, et al. *Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Expert Opin Ther Targets*. **2011**;15(4):401-420. DOI: 10.1517/14728222.2011.553609
66. Zhao S, Zhu Y, Schultz RD, et al. *Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy*. *Cell Metab*. **2019**;30(4):706-719.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.005
67. Ben-Zvi D, Savion N, Kolodgie F, et al. *Local Application of Leptin Antagonist Attenuates Angiotensin II-Induced Ascending Aortic Aneurysm and Cardiac Remodeling*. *J Am Heart Assoc*. **2016**;5(5):e003474. DOI: 10.1161/JAHA.116.003474
68. Roujeau C, Jockers R, Dam J. *New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2014**;5:167. DOI: 10.3389/fendo.2014.00167
69. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, et al. *Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape*. *Life Sci*. **2015**;140:57-63. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.003
70. Park HK, Ahima RS. *Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism*. *Metabolism*. **2015**;64(1):24-34. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.08.004
71. DePaoli AM. *20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism*. *J Endocrinol*. **2014**;223(1):T71-T81. DOI: 10.1530/JOE-14-0258
72. Feng X, Guan D, Auen T, et al. *IL1R1 is required for celestrol's leptin-sensitization and antiobesity effects*. *Nat Med*. **2019**;25(4):575-582. DOI: 10.1038/s41591-019-0358-x
73. Lee J, Liu J, Feng X, et al. *Withaferin A is a leptin sensitizer with strong antidiabetic properties in mice*. *Nat Med*. **2016**;22(9):1023-1032. DOI: 10.1038/nm.4145
74. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. *Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders*. *Circ Res*. **2021**;128(1):136-149. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458
75. Zaletel J, Barlovic DP, Prezelj J. *Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes*. *J Endocrinol Invest*. **2010**;33(8):514-518. DOI: 10.1007/BF03346639
76. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. *The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes*. *Horm Mol Biol Clin Investig*. **2014**;18(1):37-45. DOI: 10.1515/hmbci-2013-005377
77. Selthofer-Relatić K, Radić R, Stupin A, et al. *Leptin/adiponectin ratio in overweight patients - gender differences*. *Diab Vasc Dis Res*. **2018**;15(3):260-262. DOI: 10.1177/1479164117752491
78. Vega GL, Grundy SM. *Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio*. *J Obes*. **2013**;2013:409679. DOI: 10.1155/2013/409679
79. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, et al. *Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation*. *Nutrients*. **2019**;11(2):454. DOI: 10.3390/nu11020454
80. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. *Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk*. *Adipocyte*. **2018**;7(1):57-62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Филинук Павел Юрьевич, кандидат медицинских наук, ассистент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0002-8498-5454; email: pasha.filinyuk@mail.ru

✉ Filiniuk Pavel Yurevich, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-8498-5454; email: pasha.filinyuk@mail.ru.

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, выполняющий лечебную работу, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-5111-2131.

Shishkin Alexander Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5111-2131.

Пчелин Иван Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-8529-3890.

Pchelin Ivan Yurevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-8529-3890.

Худякова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0003-0187-0457.

Khudyakova Natalia Valerievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-0187-0457.

Воловникова Виктория Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0003-3429-1814.

Volovnikova Victoriia Aleksandrovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-3429-1814.

Кулибаба Татьяна Германовна, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0002-8349-9964.

Kulibaba Tatiana Germanovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-8349-9964.

Поступила в редакцию: 21.09.2023

Принята к печати: 08.11.2023

Опубликована: 30.12.2023