

УДК 616.092.18

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>



# РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А.А. Михайлов, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук, Ю.Е. Рубцов, Е.Б. Киреева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Рассматривается роль специфических адипокинов в формировании дисфункции жировой ткани. Известно, что ожирение — это мультифакторное заболевание, характеризующееся излишним накоплением жировой ткани в организме и являющееся фактором риска развития ряда других заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольную жировую болезнь печени. Проблема ожирения является одной из основных причин хронических заболеваний и инвалидности в современном обществе. Жировая ткань не только хранит энергию, но и активно участвует в клеточных реакциях и метаболическом гомеостазе. При ожирении чрезмерное накопление висцерального жира вызывает дисфункцию жировой ткани, что в значительной степени способствует возникновению сопутствующих заболеваний. Жировая ткань способна синтезировать и высвобождать большое количество гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса, факторов роста и вазоактивных факторов, которые в совокупности называются адипокинами, влияющими на различные физиологические и патофизиологические процессы в организме. Периваскулярная жировая ткань продуцирует цитокины, влияющие на ангиогенез и периферическое сосудистое сопротивление. Адипонектин подавляет выработку глюкозы в печени и усиливает окисление жирных кислот в скелетных мышцах, что вместе способствует благоприятному метаболическому действию в энергетическом гомеостазе, защищает клетки от апоптоза и уменьшает воспаление в различных типах клеток посредством рецептор-зависимых механизмов. Лептин модулирует вазоконстрикцию, зависящую от симпатической активности. Резистин участвует в инсулинорезистентности, вызванной воспалением, высокий уровень резистина определяет метаболически нездоровое ожирение. Висфатин играет важную роль в патогенезе воспаления сосудов при ожирении и сахарном диабете. Остеопонтин регулирует выработку иммунными клетками медиаторов воспаления. Оментин играет важную противовоспалительную и инсулинсенситизирующую роль. Продукция большинства медиаторов воспаления при дисфункции жировой ткани повышается и способствует прогрессированию ожирения и связанных с ним метаболических и сосудистых расстройств. Необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

**Ключевые слова:** адипонектин; ожирение; адипокины; дисфункция жировой ткани; адипоциты; резистин; лептин; висфатин; остеопонтин; оментин-1.

## Как цитировать:

Михайлов А.А., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Рубцов Ю.Е., Киреева Е.Б. Роль адипокинов в развитии дисфункции жировой ткани и других метаболических нарушений // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 209–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

# THE ROLE OF ADIPOKINES IN THE DEVELOPMENT OF ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION AND OTHER METABOLIC DISORDERS

A.A. Mikhailov, Yu.Sh. Khalimov, S.V. Gaiduk, Yu.E. Rubtsov, E.B. Kireeva

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

**ABSTRACT:** The role of specific adipokines in the formation of adipose tissue dysfunction is considered. Obesity is a multifactorial disease that is characterized by excessive adipose tissue accumulation in the body and is a risk factor for the development of several other diseases, including type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and non-alcoholic fatty liver disease. Obesity is one of the main causes of chronic diseases and disability in modern society. Adipose tissue takes an active part in cellular reactions and metabolic homeostasis and does not represent inert tissue only for energy storage. In obesity, excessive accumulation of visceral fat causes adipose tissue dysfunction, which greatly contributes to the occurrence of concomitant diseases. Adipose tissue is capable of synthesizing and releasing a large number of hormones, cytokines, extracellular matrix proteins, growth factors, and vasoactive factors, which are collectively called adipokines, affecting various physiological and pathophysiological processes in the body. Perivascular adipose tissue produces cytokines that affect angiogenesis and peripheral vascular resistance. Adiponectin suppresses the production of glucose in the liver and enhances fatty acid oxidation in the skeletal muscles, which together contribute to a favorable metabolic effect in energy homeostasis, protect cells from apoptosis, and reduce inflammation in various cell types through receptor-dependent mechanisms. Leptin modulates vasoconstriction depending on sympathetic activity while resistin is involved in insulin resistance due to inflammation, wherein its high level determines metabolically unhealthy obesity. Additionally, visfatin plays an important role in the pathogenesis of vascular inflammation in obesity and diabetes mellitus while osteopontin regulates the production of inflammatory mediators by immune cells and omentin plays an important anti-inflammatory and insulin-sensitizing role. The production of most inflammatory mediators in adipose tissue dysfunction increases and contributes to the progression of obesity and related metabolic and vascular disorders. Considering adipokines as biological markers of pathological processes is necessary since their study will create prerequisites for preventive measures and will contribute to the positive treatment process.

**Keywords:** adiponectin; obesity; adipokines; adipose tissue dysfunction; adipocytes; resistin; leptin; visfatin; osteopontin; omentin-1.

**To cite this article:**

Mikhailov AA, Khalimov YuSh, Gaiduk SV, Rubtsov YuE, Kireeva EB. The role of adipokines in the development of adipose tissue dysfunction and other metabolic disorders. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):209–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

Received: 17.01.2022

Accepted: 10.02.2022

Published: 20.03.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. ожирение является серьезной проблемой и основой развития большинства хронических неинфекционных заболеваний, наличие избыточной массы тела существенно влияет на уровень смертности во многих странах. Распространенность ожирения (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) возрастает с каждым годом. К 2030 г. около 58% взрослого населения будет иметь избыточную массу тела или ожирение [1, 2]. Проблема ожирения актуальна не только для гражданского населения, но и для силовых структур. Так, в Вооруженных силах Российской Федерации в 2017 г. показатель первичной заболеваемости ожирением и другими видами избыточного питания среди военнослужащих по призыву составил 1,854‰, среди военнослужащих контрактной службы — 2,644‰. В Соединенных Штатах Америки до 70% лиц молодого возраста по состоянию здоровья не могут рассматриваться кандидатами для набора в американскую армию, до 30% из их числа — по причине ожирения [3, 4].

При ожирении чрезмерное накопление висцерального жира вызывает дисфункцию жировой ткани, в основе которой лежат гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, которые запускают каскад патологических процессов — воспаление, нарушение межклеточных структур, фиброз и изменения в секреции адипокинов. В дальнейшем данные нарушения будут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклеротическими изменениями, и метаболического синдрома, включающего в себя диабет, дислипидемию и артериальную гипертензию [2, 5, 6]. По данным Е.В. Крюкова и др. [3], R. Costa et al. [5], избыточная масса тела и ожирение в 17% случаев обуславливают развитие артериальной гипертензии, в 44–57% — сахарного диабета (СД) 2-го типа, в 17–23% — ишемической болезни сердца (ИБС).

**Цель исследования** — проанализировать роль специфических адипокинов в формировании дисфункции жировой ткани.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что жировая ткань представляет собой тип рыхлой соединительной ткани, состоящей из заполненных липидами клеток (адипоцитов), окруженных матрицей коллагеновых волокон, кровеносных сосудов, фибробластов и иммунных клеток. В теле человека существуют две жировые ткани с разными функциями: белая жировая ткань (БЖТ) и бурая жировая ткань (БурЖТ). БЖТ хранит энергию в форме триглицеридов и холестерина в виде одной большой липидной капли. БурЖТ представлена мелкими липидными тканями и выполняет функцию термогенеза [7]. БЖТ образует в организме несколько жировых депо, которые представлены подкожно-жировой клетчаткой, висцеральными накоплениями (в брюшной полости). У мужчин висцеральная жировая ткань составляет

10–20%, у женщин на ее долю приходится всего 5–8% [8]. Между подкожной и висцеральной БЖТ существуют определенные физиологические различия. Адипоциты висцеральной БЖТ обладают более высокой способностью к развитию инсулинорезистентности, их метаболическая и липолитическая активность в разы выше. У лиц с избыточным накоплением висцерального жира повышен риск развития метаболического синдрома и СД 2-го типа [9]. Подкожный жир в свою очередь отличается более низким уровнем патологических эффектов, он состоит в основном из адипоцитов, незначительного количества преадипоцитов, фибробластов, иммунных и сосудистых клеток, которые составляют в совокупности стромальную фракцию. Вид и количество данных клеток зависит от месторасположения жирового депо в организме, а также от конституциональных особенностей человека [10].

Жировая ткань секретирует множество биологически активных молекул, циркулирующих в кровотоке, называемых адипокинами, которые не только регулируют метаболизм, но также участвуют в ряде патофизиологических процессов. Небольшая часть адипокинов секретируется в адипоцитах абдоминальной жировой ткани, но адипокины продуцируются и в других тканях. При ожирении повышенное накопление липидов приводит к гипертрофии адипоцитов, гипоксии и гибели клеток [11]. Дисфункция жировой ткани способствует состоянию, при котором клетки жировой ткани начинают продуцировать адипокины и провоспалительные цитокины, запуская каскад воспалительных реакций [12].

Сосудистый тонус, воспаление, миграция гладкомышечных клеток сосудов, функция эндотелия и окислительно-восстановительное состояние сосудов — все эти процессы регулируются адипокинами [13]. Жировая ткань влияет на вазоконстрикцию и регуляцию сосудистого тонуса путем высвобождения метилового эфира пальмитиновой кислоты, сероводорода и адипонектина [14]. Снижение титра этих медиаторов при ожирении, метаболическом синдроме и инсулинорезистентности может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [15]. Жировая периваскулярная ткань влияет на продукцию ангиотензиногена, который имеет ключевое значение для циркадной регуляции артериального давления [16]. Мощным источником супероксидного анион-радикала пероксида водорода является гиперактивность никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФН)-оксидазы. Данное состояние индуцирует сдвиг в сторону связанного с ожирением прооксидантного состояния и усиливает повреждение сосудов [17]. Активность изоформ НАДФН-оксидазы ингибируется антиоксидантными адипокинами, представленными адипонектином и оментин-1 [18], но стимулируется прооксидантными адипокинами, такими как лептин, резистин, что способствует прооксидантному состоянию, дисфункции эндотелия и ускоренному биологическому старению [19]. При этом соотношение адипонектина и лептина

является перспективным показателем для оценки кардиометаболического риска, связанного с ожирением [20]. Воспалению эндотелия сосудов способствует экспрессия молекул адгезии эндотелиальных клеток, индуцируемых адипокинами, такими как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-32, висфатин, и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [13, 21]. Остеопонтин и лептин способствуют развитию фиброза сердца, индуцируя синтез внеклеточного матрикса в сердечных фибробластах [22].

В настоящее время идентифицировано более 600 адипокинов, не считая жирных кислот и других метаболитов [23]. Идея о том, что жировая ткань секретирует гормональные факторы, была высказана в 1950-х гг. Г. Кеннеди, который отметил, что существует «липостатический» фактор, действующий в мозге крыс для контроля потребления пищи [24]. Эта гипотеза была подтверждена серией исследований в лаборатории Джексона в 1970-х гг. с использованием 2 моделей животных, страдающих ожирением: мыши *ob/ob* и мыши *db/db*. Было обнаружено, что эксперименты по парабризу *ob/ob* мыши с мышью дикого типа улучшили метаболизм глюкозы и инсулина и уменьшили потребление пищи у *ob/ob* мыши. Парабризмы *db/db* с мышью дикого типа приводил к увеличению ожирения и массы тела. На основе этих экспериментов был сделан вывод, что мыши *ob/ob* не вырабатывают фактор, необходимый для регуляции массы тела и потребления пищи, в то время как у мышей *db/db* отсутствует рецептор, необходимый для реакции на этот фактор [25]. В настоящее время этот фактор идентифицирован как лептин [2].

Адипонектин, циркулирующий белок адипоцитов, является типичным представителем адипокинов и обладает уникальными свойствами, концентрация которого обратно коррелирует с массой жира в организме [15]. Адипонектин представляет собой белок из 244 аминокислот, секретируемый в основном жировой тканью. Ранее считалось, что адипонектин вырабатывается исключительно жировой тканью, позже различными исследовательскими группами было доказано, что адипонектин экспрессируется в других тканях, включая остеобласты, клетки паренхимы печени, ткань плаценты, эпителиальные клетки и миоциты [15, 26].

Адипонектин был впервые описан как гормон жировой ткани, регуляция которого нарушается при ожирении. Доказано, что адипонектин способен модулировать экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и влияет на ключевые механизмы, участвующие в атерогенезе. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях была детально изучена роль адипонектина в сосудистом гомеостазе и его значение как клинического биомаркера ССЗ [15].

Эффект адипонектина обусловлен через активацию рецепторов AdipoR1 и AdipoR2. Первый (AdipoR1) находится преимущественно в поперечно-полосатой мускулатуре и действует как высокоаффинный рецептор

для трехмерного адипонектина и как низкоаффинный — для высокомолекулярной формы адипонектина. AdipoR2 расположен в эндотелиальных клетках, а также в печени, функционирует как низкоаффинный рецептор для высокомолекулярного изомера [5, 27].

А.А. Хорлампенко [28], определяя уровень адипонектина у пациентов, страдающих ИБС, отметил важную роль адипонектина в регуляции эндотелиальной функции, что способствует увеличению продукции оксида азота и стимулирует ангиогенез. Также была подчеркнута необходимость определять уровень адипонектина у пациентов, страдающих ССЗ, ожирением и СД в связи с имеющимися у него противовоспалительными, антиатерогенными и кардиопротективными эффектами.

Е.Г. Учасова [29] предлагает использовать рецепторы адипонектина в качестве терапевтической мишени при ССЗ и СД 2-го типа. Уровень адипонектина может быть повышен путем внутривенного введения экзогенного адипонектина либо путем увеличения эндогенного адипонектина при лечении. Отмечается, что актуальным вариантом является использование фармакологических препаратов с целью повышения уровня эндогенного адипонектина. К ним относят группу тиазолидионов, ингибиторы системы ренин-ангиотензин, блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины. Заблаговременное применение препаратов из группы статинов у пациентов, страдающих инфарктом миокарда, способствует повышению уровня адипонектина, что в свою очередь улучшает прогноз.

По мнению Г.А. Балсана [26] основная роль адипонектина в эндотелиальной функции сосудов заключается в модулировании поперечных связей между эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, лейкоцитами и тромбоцитами, а также в защите их от атерогенеза. Протекция обеспечивается различными действиями адипонектина, включая противовоспалительные эффекты, стимуляцию выработки оксида азота, ослабление проатерогенных медиаторов и модуляцию уязвимости коронарных бляшек.

По данным А.С. Аметова [1], жировая ткань выделяет гамму различных веществ, определяющих метаболический гомеостаз. К ним относят лептин, адипонектин, резистин, ФНО- $\alpha$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 — MCP-1), ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, сывороточный амилоид А, ретинол-связывающий белок-4 и другие факторы.

Норикадзу Маэда [7] показал, что адипонектин связывается и покрывает клеточные поверхности Т-кадгерина, закрепленным за гликозилфосфатидилинозитом. Комплекс адипонектин/Т-кадгерин усиливает продукцию и высвобождение экзосом, выводя токсичные для клеток продукты из клеток, особенно в сосудистой сети [30].

Адипонектин играет важную роль в регуляции метаболизма и поддержании энергетического гомеостаза всего тела. Основными органами-мишенями являются

печень и скелетные мышцы. За последние два десятилетия многочисленные исследования показали, что адипонектин оказывает различное воздействие на другие органы в разных контекстах. Адипонектин защищает подоциты почек от гибели клеток и, следовательно, участвует в защите функции почек у пациентов, страдающих СД 2-го типа. Кроме того, адипонектин предотвращает гибель макрофагов и таким образом может уменьшать образование повреждений в кровеносных сосудах. Адипонектин обнаружен в головном мозге, где он влияет на регуляцию потребления пищи [15].

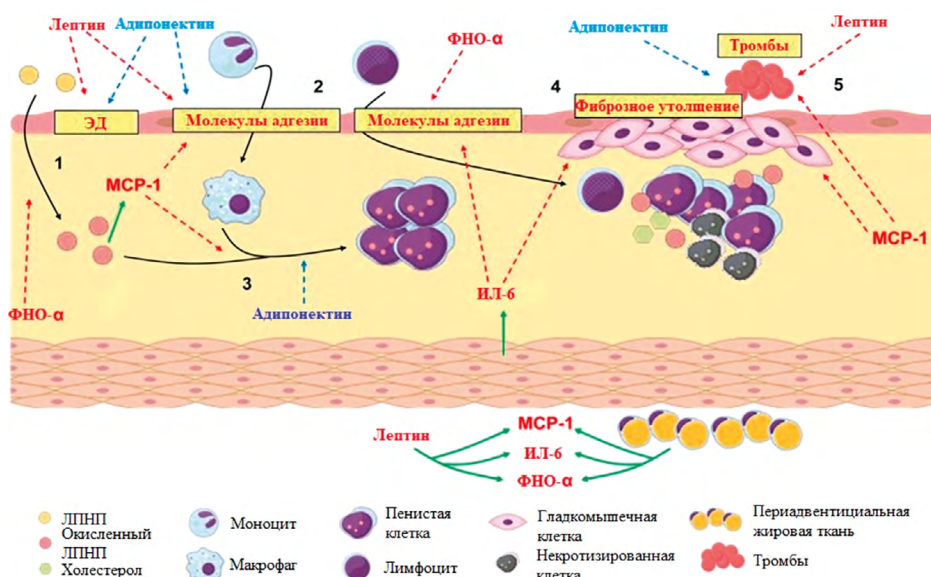
Лептин — это ключевой гормон в энергетическом гомеостазе, он регулирует потребление пищи и расход энергии [2]. У здоровых людей лептин оказывает влияние на регуляцию артериального давления, модулирует вазоконстрикцию, зависящую от симпатической активности. Лептин влияет на высвобождение эндотелием оксида азота, тем самым воздействует на вазоконстрикцию, зависящую от ангиотензина II [31]. Этот гормон уменьшает вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином-2. Лептин ингибирует базальную пролиферацию гладкомышечных клеток аорты и рост клеток гладкой мускулатуры. Активация рецепторов лептина связана со способностью эндотелия к ауторегуляции, зависимой от оксида азота. Кроме того, лептин уменьшает периферическое сопротивление сосудов и вазоконстрикцию за счет усиления активности, индуцируемой синтазой оксида азота (изоформа iNOS, участвующая в иммунном ответе) через пути JAK2/STAT3 и PI3K/Akt в гладкомышечных клетках сосудов. Разнонаправленные эффекты на различные типы клеток описаны при оценке физиологических эффектов

лептина у здоровых лиц и при хронических болезнях [32], так как ожирение вызывает состояние резистентности к лептину, специфичное для конкретного органа. Несмотря на высокие уровни циркуляции лептина, ранее упомянутые сосудистые эффекты ослабляются. В то время как эндотелиальная сигнализация лептина считается защитной от образования неointимы в здоровом состоянии, резистентность к лептину, вызванная ожирением, может изменить этот баланс в сторону атерогенного фенотипа. Кроме этого, влияние резистентности к лептину на репродуктивный гомеостаз влечет за собой гипогонадизм, который еще больше усугубляет фенотип ожирения за счет изменения состава тела и резистентности к инсулину с сопутствующим превышением сердечно-сосудистого риска [20].

В клинической практике актуальность высокого титра лептина как изолированного маркера сердечно-сосудистых рисков невелика [15] или даже отсутствует из-за доступных проспективных исследований. Отмечено, что лептин последовательно снижается после бариатрической операции, что связано с уменьшением сердечно-сосудистых факторов риска, описанных после операции [33]. Влияние адипонектинов на атерогенез включает 5 последовательных процессов (рис.).

1. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и миграция частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальное пространство могут усугубляться лептином и ФНО- $\alpha$ . Адипонектин, который снижается при ожирении, восстанавливает функцию эндотелия.

2. Попадая в субэндотелиальное пространство, ЛПНП окисляются, что связано с количеством MCP-1. Лептин,



**Рис.** Влияние адипонектинов на атерогенез (по L. Freitas et al. [34]). Красные стрелки представляют провоспалительные пути, которые стимулируются во время ожирения и способствуют атерогенезу. Синие стрелки обозначают противовоспалительные пути, которые подавляются при ожирении, поскольку уровень адипонектина низкий. Зеленые стрелки обозначают выработку или стимуляцию секреции адипокина

**Fig.** The effects of adiponectin on atherogenesis. The red arrows represent pro-inflammatory pathways that are stimulated during obesity and contribute to atherogenesis. The blue arrows indicate anti-inflammatory pathways that are suppressed in obesity because the level of adiponectin is low. Green arrows indicate the production or stimulation of adipokine secretion

ИЛ-6, MCP-1 и ФНО- $\alpha$  увеличивают экспрессию молекул адгезии в эндотелии и увеличивают трансмиграцию лейкоцитов.

3. Под воздействием MCP-1 и ингибированием адипонектином моноциты превращаются в макрофаги, а окисленные ЛПНП превращаются в пенистые клетки.

4. ИЛ-6 может продуцироваться местными гладкомышечными клетками под воздействием ангиотензина-II. Наряду с MCP-1 он увеличивает рекрутирование и пролиферацию гладкомышечных клеток и отложение внеклеточного матрикса с фиброзным утолщением.

5. Благодаря стимуляции матриксных металлопротеиназ и протромботических молекул, MCP-1 и лептин способствуют разрыву бляшек и образованию тромбов, в то время как адипонектин ингибирует тромбоз.

Резистин — это полипептид, который секретируется резидентными макрофагами жировой ткани [35]. Концентрация резистина повышается при ожирении из-за того, что он участвует в инсулинорезистентности, вызванной воспалением. Эта связь была подтверждена проспективными исследованиями, которые выявили повышенный риск развития СД 2-го типа у субъектов с повышенным исходным уровнем резистина. I.P. Doulami [36] указывает на наличие корреляции резистина с гипертонией, атерогенной дислипидемией путем модуляции путей SREBP1-SREBP2 и с пропротеиновой конвертазой субтилизин/кексин типа 9. Резистин также играет важную регулируемую роль в воспалительной реакции. Резистин координирует экспрессию цитокинов провоспалительного пула, включающего ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , MCP-1 в моноцитах, макрофагах и звездчатых клетках печени через путь транскрипционного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Избыток резистина относится к состоянию, определяющее метаболически нездоровое ожирение, о чем свидетельствует снижение уровня циркулирующего резистина после бариатрической операции.

Висфатин — это провоспалительный гормон, секретируемый макрофагами, адипоцитами и эндотелиальной тканью. Продуцируемый висцеральной жировой тканью цитокин повышен при ожирении, резистентности к инсулину и СД 2-го типа. Как провоспалительный медиатор, он индуцирует матриксную металлопротеиназу (MMP-9) и транскрипционный фактор- $\kappa$ B в эндотелиальных клетках и моноцитах. Запускаемый им каскад реакций играет важную роль в патогенезе воспаления сосудов при ожирении и СД 2-го типа и приводит к нестабильности атеросклеротических бляшек. Титр висфатина в плазме постепенно снижается после бариатрической операции [37].

Остеопонтин представляет собой матричный гликопротеин [38]. В жировой ткани остеопонтин продуцируется адипоцитами и периваскулярными клетками, представленными эндотелиальными клетками, лимфоцитами и макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов и мезенхимальными стволовыми клетками. Экспрессия остеопонтина в макрофагах регулируется

различными провоспалительными цитокинами, включая ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , и окисленные ЛПНП, которые повышены при ожирении, СД 2-го типа и ССЗ [39]. Остеопонтин, являясь провоспалительным цитокином, является основным компонентом активации фагоцитов. Костный сиалопротеин действует как важная прикрепляющая молекула, обладающая способностью взаимодействовать с поверхностными рецепторами интегрина, внутриклеточными сигнальными молекулами [40]. Механизмы влияния остеопонтина на ангиогенез не ясны. Остеопонтин посредством активации факторов транскрипции AP-1 и NF- $\kappa$ B регулирует выработку иммунными клетками медиаторов воспаления. Одним из возможных механизмов является гипотеза повышения данным цитокином риска атеросклероза за счет увеличения миграции эндотелиальных клеток через лиганд AV $\beta$ 3. Другие возможные механизмы включают активацию макрофагов, которая влечет за собой воспалительные процессы и кальцификацию, связанные с ИБС [41]. Остеопонтин высвобождается и экспрессируется в кровоток из клеток Купфера, звездчатых клеток, макрофагов и гепатоцитов и может способствовать повышению риска кардиометаболических заболеваний, наблюдаемых при неалкогольной жировой болезни печени [42]. Высокий уровень остеопонтина связан с повышенной жесткостью левого желудочка и систолической дисфункцией у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью [43]. Остеопонтин также экспрессируется в атеросклеротических бляшках сосудов.

Оментин — гормон жировой ткани с противовоспалительным эффектом. Он кодируется генами оментин-1 и оментин-2. Висцеральная жировая ткань продуцирует данный адипоцитокин, играя важную антиоксидантную, противовоспалительную и инсулинсенсбилизирующую роль [44]. При избыточной массе тела титр оментина-1 снижается и обратно коррелирует с окружностью талии и бедра, индексом массы тела и маркерами метаболического синдрома. Оментин-1 снижается у пациентов, страдающих ИБС. При снижении массы тела, вызванной диетой, уровень оментина-1 со временем повышается [45]. *In vitro* оментин-1 усиливает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в адипоцитах человека путем активации сигнальных путей Akt. Кроме того, циркуляция оментина-1 связана с дисфункцией эндотелия у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе путем ингибирования активности НАДФН-оксидазы и усиления экспрессии молекулы адгезии сосудистых клеток-1, индуцированной ФНО- $\alpha$  [44]. Бариатрическая хирургия вызывает изменение уровня оментина-1. У большинства пациентов в ближайшем послеоперационном периоде наблюдается увеличение уровня оментина-1, вплоть до одного года после бариатрического вмешательства. Однако не у всех больных после бариатрической операции отмечается увеличение оментина-1, у 20% пациентов уровень оментина-1 снижается [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня адипокинов позволяет диагностировать раннее развитие дисфункции жировой ткани при ССЗ и СД 2-го типа. Продукция большинства медиаторов воспаления при дисфункции жировой ткани повышается

и способствует прогрессированию ожирения и связанных с ним метаболических и сосудистых расстройств. Необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., и др. Устранение дисфункции жировой ткани как главный фактор снижения кардиометаболических рисков при ожирении // *Терапия*. 2019. № 6. С. 66–74. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.66-74
2. Xia N., Li H. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Obesity-Induced Vascular Dysfunction // *Br J Pharm*. 2017. Vol. 174. No. 20. P. 3425–3442. DOI: 10.1111/bph.13650
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов // *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94, № 1. С. 52–56. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56
4. Кузьмич В.Г., Халимов Ю.Ш., Салухов В.В., и др. Актуальные проблемы профилактики и лечения ожирения у военнослужащих // *Актуальные проблемы и перспективы развития физической подготовки. Материалы межвузовской научно-практической конференции*. 2018. № 1. С. 39–50.
5. Costa R., Toster R., Neves K., et al. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. ID 253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253
6. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов // *Российский кардиологический журнал*. 2019. № 9. С. 44–51. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
7. Maeda N., Funahashi T., Matsuzawa Y., et al. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 292. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021
8. Liang W., Ye D.D. The Potential of Adipokines as Biomarkers and Therapeutic Agents for Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019. Vol. 48. P. 32–39. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.06.002
9. Stefan N., Haring H.U., Cusi K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019. Vol. 7. No. 4. P. 313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
10. Han M.S., White A., Perry R.J., et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6 // *PNAS USA*. 2020. Vol. 117. No. 6. P. 2751–2760. DOI: 10.1073/pnas.1920004117
11. Плетень А.П., Вавилова Т.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 2. С. 5–13.
12. Hassnain Waqas S.F., Noble A., Hoang A.C., et al. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse // *J Leukoc Biol*. 2017. Vol. 102. No. 3. P. 845–855. DOI: 10.1189/jlb.1A0317-082RR
13. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking Resistin, Inflammation, and Cardiometabolic Diseases // *Korean J Intern Med*. 2017. Vol. 32. No. 2. P. 239–247. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
14. Fruhbeck G., Kiortsis D.N., Catalan V. Precision medicine: Diagnosis and Management of Obesity // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. Vol. 6. No. 3. P. 164–166. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30312-1
15. Zhang T.-P., Li H.-M., Leng R.-X., et al. Plasma levels of adipokines in systemic lupus erythematosus patients // *Cytokine*. 2016. Vol. 86. P. 15–20. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.008
16. Chang L., Xiong W., Zhao X., et al. Bmal1 in Perivascular Adipose Tissue Regulates Resting-Phase Blood Pressure Through Transcriptional Regulation of Angiotensinogen // *Circulation*. 2018. Vol. 138. No. 1. P. 67–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972
17. 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. ID 84. DOI: 10.1186/1475-2840-13-84
18. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Coutinho P., et al. Adiponectin as a Link Between Type 2 Diabetes and Vascular NADPH Oxidase Activity in the Human Arterial Wall: The Regulatory Role of Perivascular Adipose Tissue // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. No. 6. P. 2207–2219. DOI: 10.2337/db14-1011
19. Belouqui O., Moreno M.U., San Jose G., et al. Increased Phagocytic NADPH Oxidase Activity Associates with Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Men // *Free Radic Res*. 2017. Vol. 51. No. 4. P. 389–396. DOI: 10.1080/10715762.2017.1321745
20. Fruhbeck G., Catalan V., Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J. Adiponectin-Leptin Ratio: A Promising Index to Estimate Adipose Tissue Dysfunction. Relation with Obesity-Associated Cardiometabolic Risk // *Adipocyte*. 2018. Vol. 7. No. 1. P. 57–62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151
21. Wang X., Qiao Y., Yang L., et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency // *Lupus*. 2017. Vol. 26. No. 13. P. 1401–1406. DOI: 10.1177/0961203317703497
22. Shim K., Begum R., Yang C., Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus // *World J Diabetes*. 2020. Vol. 11. No. 1. P. 1–12. DOI: 10.4239/wjd.v11.i1.1
23. Sawaki D., Czibik G., Pini M., et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production // *Circulation*. 2018. Vol. 138. No. 8. P. 809–822. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358
24. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat // *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953. Vol. 140. No. 901. P. 578–596. DOI: 10.1098/rspb.1953.0009

25. Fruhbeck G., Catalan V., Rodriguez A., et al. Normalization of Adiponectin Concentrations by Leptin Replacement in ob/ob Mice is Accompanied by Reductions in Systemic Oxidative Stress and Inflammation // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. ID 2752. DOI: 10.1038/s41598-017-02848-0
26. Balsan G.A., Viera J.L., Oliveira A.M., et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance // *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015. Vol. 61. P. 72–80. DOI: 10.1172/JCI29126
27. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина // *Педиатр*. 2019. № 2. С. 83–87. DOI: 10.17816/PED10283-87
28. Хорлампенко А.А., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., и др. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 3. С. 172–180. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2311
29. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений // *Бюллетень сибирской медицины*. 2020. Т. 19, № 3. С. 188–197. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-188-197
30. Gómez-Ambrosi J., Catalán V., Díez-Caballero A., et al. Gene Expression Profile of Omental Adipose Tissue in Human Obesity // *FASEB J*. 2004. Vol. 18. No. 1. P. 215–217. DOI: 10.1096/fj.03-0591fje
31. Flier J.S., Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? // *Cell Metab*. 2017. Vol. 26. No. 1. P. 24–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.013
32. Kwon O., Kim K.W., Kim M.-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons // *Cell Mol Life Sci*. 2016. Vol. 73. P. 1457–1477. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1
33. Adams T.D., Davidson L.E., Litwin S.E., et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass // *NEJM*. 2017. Vol. 377. P. 1143–1155. DOI: 10.1056/NEJMoa1700459
34. Freitas L., Braga V., Franca Silva M., et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association // *Front Physiol*. 2015. Vol. 6. P. 304. DOI: 10.3389/fphys.2015.00061
35. Rodriguez A., Becerril S., Ezquerro S., et al. Cross-Talk between Adipokines and Myokines in Fat Browning // *Acta Physiol*. 2017. Vol. 219. No. 2. P. 362–381. DOI: 10.1111/apha.12686
36. Doulamis I.P., Konstantopoulos P., Tzani A., et al. Visceral white adipose tissue and serum proteomic alternations in metabolically healthy obese patients undergoing bariatric surgery // *Cytokine*. 2019. Vol. 115. P. 76–83. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.11.017
37. Arica P.C., Aydin S., Zengin U., et al. The Effects on Obesity Related Peptides of Laparoscopic Gastric Band Applications in Morbidly Obese Patients // *J Investig Surg*. 2018. Vol. 31. No. 2. P. 89–95. DOI: 10.1080/08941939.2017.1280564
38. Moreno M.U., San Jose G., Pejenaute A., et al. Association of Phagocytic NADPH Oxidase Activity with Hypertensive Heart Disease: A Role for Cardiotrophin-1? // *Hypertension*. 2014. Vol. 63. No. 3. P. 468–474. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01470
39. Lourenco E.V., Liu A., Matarese G., La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation // *PNAS USA*. 2016. Vol. 113. No. 38. P. 10637–10642. DOI: 10.1073/pnas.1607101113
40. Carbone F., Montecucco F. Novel Cardiovascular Risk Biomarkers in Carotid Atherogenesis // *Biomark Med*. 2018. Vol. 12. No. 10. P. 1065–1067. DOI: 10.2217/bmm-2018-0198
41. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The Multiple Functions and Mechanisms of Osteopontin // *Clin Biochem*. 2018. Vol. 59. P. 17–24. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003
42. Unamuno X., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., et al. Adipokine Dysregulation and Adipose Tissue Inflammation in Human Obesity // *Eur J Clin Invest*. 2018. Vol. 48. No. 9. P. e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
43. Lancha A., Moncada R., Valenti V., et al. Effect of sleeve gastrectomy on osteopontin circulating levels and expression in adipose tissue and liver in rats // *Obes Surg*. 2014. Vol. 24. P. 1702–1708. DOI: 10.1007/s11695-014-1240-z
44. Lopez B., Gonzalez A., Lindner D., et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? // *Cardiovasc Res*. 2013. Vol. 99. No. 1. P. 111–120. DOI: 10.1093/cvr/cvt100
45. Oikonomou E.K., Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease // *Nat Rev Cardiol*. 2018. Vol. 16. P. 83–99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6
46. Lapointe M., Poirier P., Martin J., et al. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease // *Cardiovasc Diabetol*. 2014. Vol. 13. ID 124. DOI: 10.1186/s12933-014-0124-9

## REFERENCES

1. Ametov AS, Rubtsov YuE, Salukhov VV, et al. Elimination of adipose tissue dysfunction as a major factor in reducing cardiometabolic risks in obesity. *Therapy*. 2019;(6):66–74. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2019.6.66-74
2. Xia N, Li H. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Obesity-Induced Vascular Dysfunction. *Br J Pharm*. 2017;174(20):3425–3442. DOI: 10.1111/bph.13650
3. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Hypertensive crisis: modern view of the problem and optimization of diagnostic and therapeutic modalities. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(1): 52–56. (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56
4. Kuz'mich VG, Khalimov YuSh, Salukhov VV, et al. Aktual'nye problemy profilaktiki i lecheniya ozhireniya u voennosluzhashchikh. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya fizicheskoi podgotovki. *Materialy mezhvuzovskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2018;(1):39–50. (In Russ.).
5. Costa R, Toster R, Neves K, et al. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front Physiol*. 2018;9:253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253
6. Arutyunov GP, Boytsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion.

- Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):44–51. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
7. Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*. 2019;292:1–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021
8. Liang W, Ye DD. The Potential of Adipokines as Biomarkers and Therapeutic Agents for Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48:32–39. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.06.002
9. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
10. Han MS, White A, Perry RJ, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *PNAS USA*. 2020;117(6):2751–2760. DOI: 10.1073/pnas.1920004117
11. Vavilova TP, Pleten' AP, Mikheev RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Problems of nutrition*. 2017;86(2):5–13. (In Russ.).
12. Hassnain Waqas SF, Noble A, Hoang AC, et al. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):845–855. DOI: 10.1189/jlb.1A0317-082RR
13. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking Resistin, Inflammation, and Cardiometabolic Diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239–247. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
14. Fruhbeck G, Kiortsis DN, Catalan V. Precision medicine: Diagnosis and Management of Obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;6(3):164–166. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30312-1
15. Zhang T-P, Li H-M, Leng R-X, et al. Plasma levels of adipokines in systemic lupus erythematosus patients. *Cytokine*. 2016;86:15–20. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.008
16. Chang L, Xiong W, Zhao X, et al. Bmal1 in Perivascular Adipose Tissue Regulates Resting-Phase Blood Pressure Through Transcriptional Regulation of Angiotensinogen. *Circulation*. 2018;138(1):67–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972
17. 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;13:84. DOI: 10.1186/1475-2840-13-84
18. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, et al. Adiponectin as a Link Between Type 2 Diabetes and Vascular NADPH Oxidase Activity in the Human Arterial Wall: The Regulatory Role of Perivascular Adipose Tissue. *Diabetes*. 2015;64(6):2207–2219. DOI: 10.2337/db14-1011
19. Beloqui O, Moreno MU, San Jose G, et al. Increased Phagocytic NADPH Oxidase Activity Associates with Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Men. *Free Radic Res*. 2017;51(4):389–396. DOI: 10.1080/10715762.2017.1321745
20. Fruhbeck G, Catalan V, Rodriguez A, Gomez-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
21. Wang X, Qiao Y, Yang L, et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency. *Lupus*. 2017;26(13):1401–1406. DOI: 10.1177/0961203317703497
22. Shim K, Begum R, Yang C, Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2020;11(1):1–12. DOI: 10.4239/wjd.v11.i1.1
23. Sawaki D, Czibik G, Pini M, et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production. *Circulation*. 2018;138(8):809–822. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358
24. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953;140(901):578–596. DOI: 10.1098/rspb.1953.0009
25. Fruhbeck G, Catalan V, Rodriguez A, et al. Normalization of Adiponectin Concentrations by Leptin Replacement in ob/ob Mice is Accompanied by Reductions in Systemic Oxidative Stress and Inflammation. *Sci Rep*. 2017;7:2752. DOI: 10.1038/s41598-017-02848-0
26. Balsan GA, Viera JL, Oliveira AM, et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015;61:72–80. DOI: 10.1172/JCI29126
27. Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatr (Sankt-Peterburg)*. 2019;(2):83–87. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED10283-87
28. Khorlampenko AA, Karetnikova VN, Kochergina AM, et al. Visceral adiposity index in patients with coronary artery disease, obesity and type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):172–180. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2311
29. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva YuA. Adiponectin and insulin: molecular mechanisms of metabolic disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):188–197. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-188-197
30. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Diez-Caballero A, et al. Gene Expression Profile of Omental Adipose Tissue in Human Obesity. *FASEB J*. 2004;18(1):215–217. DOI: 10.1096/fj.03-0591fje
31. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab*. 2017;26(1):24–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.013
32. Kwon O, Kim KW, Kim M-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:1457–1477. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1
33. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *NEJM*. 2017;377:1143–1155. DOI: 10.1056/NEJMoa1700459
34. Freitas L, Braga V, Franca Silva M, et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol*. 2015;6:304. DOI: 10.3389/fphys.2015.00061
35. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, et al. Cross-Talk between Adipokines and Myokines in Fat Browning. *Acta Physiol*. 2017;219(2):362–381. DOI: 10.1111/apha.12686
36. Doulamis IP, Konstantopoulos P, Tzani A, et al. Visceral white adipose tissue and serum proteomic alternations in metabolically healthy obese patients undergoing bariatric surgery. *Cytokine*. 2019;115:76–83. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.11.017
37. Arica PC, Aydin S, Zengin U, et al. The Effects on Obesity Related Peptides of Laparoscopic Gastric Band Applications in Morbidly Obese Patients. *J Investig Surg*. 2018;31(2):89–95. DOI: 10.1080/08941939.2017.1280564
38. Moreno MU, San Jose G, Pejenaute A, et al. Association of Phagocytic NADPH Oxidase Activity with Hypertensive Heart Disease: A Role for Cardiotrophin-1? *Hypertension*. 2014;63(3):468–474. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01470
39. Lourenco EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production

and inhibiting immune regulation. *PNAS USA*. 2016;113(38): 10637–10642. DOI: 10.1073/pnas.1607101113

**40.** Carbone F, Montecucco F. Novel Cardiovascular Risk Biomarkers in Carotid Atherogenesis. *Biomark Med*. 2018;12(10):1065–1067. DOI: 10.2217/bmm-2018-0198

**41.** Icer MA, Gezmen-Karadag M. The Multiple Functions and Mechanisms of Osteopontin. *Clin Biochem*. 2018;59:17–24. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003

**42.** Unamuno X, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, et al. Adipokine Dysregulation and Adipose Tissue Inflammation in Human Obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997

**43.** Lancha A, Moncada R, Valenti V, et al. Effect of sleeve gastrectomy on osteopontin circulating levels and expression in

adipose tissue and liver in rats. *Obes Surg*. 2014;24:1702–1708. DOI: 10.1007/s11695-014-1240-z

**44.** Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):111–120. DOI: 10.1093/cvr/cvt100

**45.** Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;16:83–99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6

**46.** Lapointe M, Poirier P, Martin J, et al. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:124. DOI: 10.1186/s12933-014-0124-9

## ОБ АВТОРАХ

**\*Алексей Анатольевич Михайлов**, адъюнкт;  
e-mail: auri8@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5656-2764;  
eLibrary SPIN: 3957-6107

**Юрий Шавкатович Халимов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: yushkha@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-7755-7275; eLibrary SPIN: 7315-6746

**Сергей Валентинович Гайдук**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gaiduksergey@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 8602-4922

**Юрий Евгеньевич Рубцов**, кандидат медицинских наук;  
e-mail: rubtsovyuri@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1865-4251;  
eLibrary SPIN: 1096-5120

**Елена Борисовна Киреева**, кандидат медицинских наук;  
e-mail: ekirreva@me.com; eLibrary SPIN: 8954-1927

## AUTHORS INFO

**\*Alexey A. Mikhailov**, adjunct; e-mail: auri8@mail.ru;  
ORCID: 0000-0001-5656-2764; eLibrary SPIN: 3957-6107

**Yuri S. Khalimov**, doctor of medical sciences, professor;  
e-mail: yushkha@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7755-7275;  
eLibrary SPIN: 7315-6746

**Sergey V. Gaiduk**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gaiduksergey@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 8602-4922

**Yuri E. Rubtsov**, candidate of medical sciences;  
e-mail: rubtsovyuri@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1865-4251;  
eLibrary SPIN: 1096-5120

**Elena B. Kireeva**, candidate of medical sciences;  
e-mail: ekirreva@me.com; eLibrary SPIN: 8954-1927

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author