БИОХИМИЯ
BIOCHEMISTRY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.3

Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь

Кузнецова Л.А.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
(194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Кузнецова Людмила Александровна, e-mail: praskovia1231@mail.ru

Резюме
Метаболический синдром включает следующие симптомы: ожирение, гиперлипидемия, гипертензия, инсулиновая резистентность и сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время считается, что важным регуляторным механизмом, приводящим к заболеванию, является нарушенная секреция жировой тканью адипокинов. Адипокины – пептидные гормоны, синтезирующиеся жировой тканью и передающие сигнал к мишеням (сосуды, мозг, печень, мышцы). Среди адипокинов, сопряжённых с L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальным каскадом, имеются инсулинчувствительные, антивоспалительные (адипонектин, оментин, адиполин, кемерин, програнулин), а также воспалительные белки (висфатин, васпин, апелин), влияющие на патогенез метаболического синдрома. Однако ещё устанавливается, какие адипокины могут служить в качестве полезных маркеров этого заболевания. В обзоре проанализированы и систематизированы данные о роли адипокинов в регуляции NO-синтазного сигнального пути при развитии метаболического синдрома. Основные вопросы, поднимаемые в обзоре: как изменяется секреция адипокинов; как регулируется уровень их рецепторов; какие сигнальные пути участвуют в передаче адипокиновых сигналов при сопряжении с L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальным каскадом. С нашей точки зрения, важно подчеркнуть, что адипокины, сопряжённые с L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальным каскадом, являются инсулинчувствительными и участвуют в регуляции действия инсулина. Следует отметить, что вышеприведённые адипокины преимущественно регулируют экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы. Так, адипонектин, адиполин, оментин, активируя 5-АМФ протеинкиназу или протеинкиназу B, увеличивают активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота и способствуют улучшению действия инсулина, а воспалительные, такие как васпин, висфатин, апелин, ингибируют активность эNO-синтазы, что вызывает снижение синтеза NO и подавление его биодоступности при метаболическом синдроме, что, как правило, приводит к рассопряжению, эндотелиальной дисфункции и увеличению инсулиновой резистентности. Следует отметить, что на эндотелиальную NO-синтазу оказывается влияние на многих уровнях, включая экспрессию мРНК NO-синтазы и её белка и посттрансляционные модификации, в частности фосфорилирование эNO-синтазы по серину 1177 с участием 5-АМФ протеинкиназы, а также необходимо поддерживать концентрацию L-аргинина, уровень кофакторов реакции и степень димеризации фермента. В результате анализа в качестве маркеров метаболического синдрома можно предложить адипонектин, кемерин и оментин. Следует отметить, что участие адипонектина, оментина и кемерина в регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO-каскада при заболевании метаболическим синдромом открывает определённые возможности при разработке новых подходов для коррекции нарушений, наблюдаемых при этом заболевании. В обзоре проанализированы результаты исследований при поиске в базах данных PubMed за период 2001–2020 гг. с использованием ключевых слов и названий адипокинов; более половины ссылок – работы последних 5 лет.

Ключевые слова: *метаболический синдром, адипокины, адипонектин, оментин, кемерин, эндотелиальная NO-синтаза*

Для цитирования: Кузнецова Л.А. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 22-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3

Metabolic Syndrome: the Influence of Adipokines on the L-Arginine-NO Synthase-Nitric Oxide Signaling Pathway

Kuznetsova L.A.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences
(Toreza av. 44, Saint Petersburg 194223, Russian Federation)

Corresponding author: Lyudmila A. Kuznetsova, e-mail: praskovia1231@mail.ru

Abstract
Metabolic syndrome includes the following symptoms: obesity, hyperlipidemia, hypertension, insulin resistance, and cardiovascular disease. The purpose of this review is to elucidate the role of adipokines in the regulation of the L-arginine-

NO-synthas-NO signaling pathway in the pathogenesis of metabolic syndrome. The main questions raised in the review are: how adipokine secretion changes, how the level of their receptors is regulated, and which signaling pathways are involved in the transmission of adipokine signals when coupled to the L-arginine-NO-synthase-NO signaling cascade. Adipokines are peptide hormones that transmit a signal from adipose tissue to targets in the brain, blood vessels, liver, pancreas, muscles, and other tissues. Some adipokines have anti-inflammatory and insulin-sensitive effects: adiponectin, omentin, adipolin, chemerin, progranulin. Others have the negative inflammatory effect in the development of metabolic syndrome: visfatin, vaspin, apelin. Adipokines primarily regulate the expression and activity of endothelial NO-synthase. They either activate an enzyme involving 5-AMP protein kinase or Akt kinase, increasing its activity and synthesis of NO in the tissues of healthy patients: adiponectin, adipolin, omentin, or inhibit the activity of eNOS, which leads to a decrease in NO-synthase and suppression of mRNA bioavailability: vaspin, visfatin, apelin in metabolic syndrome, and a decrease in its activity leads to dissociation and endothelial dysfunction. It should be noted that the bioavailability of NO formed by NO-synthase is affected at many levels, including: the expression of NO-synthase mRNA and its protein; the concentration of L-arginine; the level of cofactors of the reaction; and to detect the maximum activity of endothelial NO-synthase, dimerization of the enzyme is required, posttranslational modifications are important, in particular, phosphorylation of endothelial NO-synthase by serine 1177 with the participation of 5-AMP protein kinase, Akt kinase and other kinases. It should be noted that the participation of adiponectin, omentin, and kemerin in the regulation of the L-arginine-NO-synthase-NO cascade in metabolic syndrom opens up certain opportunities for the development of new approaches for the correction of disorders observed in this disease. The review analyzes the results of research searching in PubMed databases, starting from 2001 and up to 2020 using keywords and adipokine names, more than half of the references of the last 5 years.

Key words: *metabolic syndrome, adipokines, adiponectin, omentin, chemerin, NO-synthases*

For citation: Kuznetsova L.A. Metabolic Syndrome: the Influence of Adipokines on the L-Arginine-NO Synthase-Nitric Oxide Signaling Pathway. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 22-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3.

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических и гормональных нарушений, в основе которых обнаруживается целый ряд заболеваний: ожирение, гиперлипидемия, гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1–8]. Были также идентифицированы и ключевые биохимические компоненты этого синдрома: резистентность тканей к инсулину; нарушение обмена глюкозы; окислительный стресс; дислипидемия, характеризующаяся увеличением уровня триглицеридов (ТГ) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2–8]. G. Reaven, предложивший называть болезнь синдромом, опубликовал новую основополагающую статью, в которой представил заболевание в качестве диагностической категории [1]. Таким образом, МС уже 30 лет является признанной серьезной болезнью. Сходная точка зрения была приведена в других работах [2–8].

Следует отметить, что диагноз МС устанавливается при определении по крайней мере пяти факторов риска: 1) центральное ожирение: объём талии > 102 см (мужчины), > 88 см (женщины); 2) глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л; 3) гипертриглицеридемия: ТГ ≥ 1–7 ммоль/л; 4) низкий уровень HDL-холестерола: < 1,0 ммоль/л (мужчины), < 1,3 ммоль/л (женщины); 5) гипертензия: давление крови ≥ 130/85 мм рт. ст. [3].

Развитие МС часто сопровождается абдоминальным ожирением и проявлением метаболических факторов риска. Это атерогенная дислипидемия за счёт увеличенного уровня ТГ и снижения уровня ЛПВП, повышение уровня глюкозы, а также гипертонии, воспалительных и тромботических состояний. МС встречается у 20–40 % взрослой популяции в мире, а у пациентов с МС развитие ССЗ в два раза выше, чем у здоровых людей. Прямое взаимодействие между жировой тканью, мозгом, печенью и мышцами обеспечивает энергетический контроль целого организма. Следует подчеркнуть три основополагающие функции жировой ткани (ЖТ): а) секреция и выброс гормоноподобных полипептидных адипокинов, которые влияют на метаболизм целого организма; б) гуморальное влияние не только адипокинов, но и небелковых факторов: жирных кислот (ЖК), половых стероидов, различных факторов роста, которые, как известно, регулируют глюкозный и липидный метаболизм и инсулиновую резистентность; в) нейрональный контроль поведения, который связан с потреблением пищи и удалением из кровотока избытка углеводов и липидов. Таким образом, вышеприведённые признаки развития МС являются основой болезни и предопределяют ССЗ [3–6]. Главной причиной развития этой болезни, как считает ряд авторов, является центральное ожирение [3, 4]. Липотоксичные ЖК, в избытке циркулирующие в крови, доставляются не только к ЖТ, а также к печени, мышцам, поджелудочной железе (ПЖЖ). Это приводит к метаболическим нарушениям, обнаруженным в клинической практике и выражающимся в высоком уровне сахара крови, высоком кровяном давлении, дислипидемии и инсулиновой резистентности [3–6]. В результате центрального ожирения, которое рассматривается как эндокринное заболевание, наблюдается ряд гормональных нарушений в синтезе гормонов жировой ткани – адипокинов, как атерогенных, так и диабетогенных. Центральное ожирение сопровождается генерализованным воспалением низкой степени с высоким уровнем в плазме С-реактивного белка, интерлейкина-6 и других воспалительных маркеров; обнаруживается инсулиновая резистентность [7, 8]. МС могут сопровождать и другие типы ожирения (глютеофеморальное, саркопеническое и др.), для которых также характерны инсулиновая резистентность, дислипидемия, неалкогольное ожирение печени, гипертония, увеличенный липолиз [3, 5, 8]. Кроме того, эти метаболические изменения связаны с нарушением функций тромбоцитов и сосудов, что может привести к атеротромбозу и тромбозу вен [9]**.** Следует отметить, что невелики успехи в понимании точных механизмов патогенеза этого синдрома и его осложнений. В настоящее время появляется всё больше доказательств того, что L-аргинин-NO-синтаза сигнальный путь и оксид азота (NO) играют важную роль в патогенезе этой болезни. Следует отметить, что открытие физиологической роли NO привело к революции в понимании регуляции сосудистого тонуса, адгезии

тромбоцитов, агрегации и иммунной активации и многих других процессов [9–11].

Регуляция L-аргининового пути осуществляется за счёт продукции NO с участием 3 изоформ NO-синтаз. Этот обзор оценивает участие L-аргинин-NO-синтазного пути в патофизиологии МС и кардиоваскулярных болезней, а также влияние некоторых адипокинов на этот каскад при развитии этой болезни. Фармакологические и другие виды терапии могут нормализовать изменения кровяного давления, триглицеридов и глюкозы. Для МС с ожирением характерна гипертрофия адипоцитов с нарушением секреции адипоцитов, увеличением клеток с воспалением и ухудшением метаболического гомеостаза, что приводит к инсулиновой резистентности [10, 11]. В настоящее время существуют мнения о том, что конститутивные NO-синтазы, синтезирующие нмоли NO, поддерживают гомеостаз адипоцитов и сосудов. В то же время фермент аргиназа конкурирует с NO-синтазой за L-аргинин. Показано, что активность и экспрессия аргиназы увеличиваются при ожирении и МС, что приводит к снижению биодоступности NO, ухудшая функции как адипоцитов, так и эндотелиальных клеток сосудов [12]. Осознавая важную роль NO в регуляции функций адипоцитов и их метаболизма, необходимо учитывать взаимоотношения между аргиназами и NO-синтазами и их влияние на развитие МС, ССЗ и других осложнений. При этом необходимо всеобъемлющее понимание механизмов, участвующих в метаболических и сосудистых дисфункциях, для более эффективной и мишень-направленной терапии МС [10, 11].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ L-АРГИНИН-NO-СИНТАЗА-NO

В последние годы изучение роли NO в клеточной сигнализации становится одной из наиболее быстро развивающихся областей биологии и медицины. NO функционирует в качестве внутриклеточного посредника, выполняя дистантные, сигнальные функции, и регулирует целый ряд биологических процессов. NO – газ, который является конечным продуктом L-аргинин-NO-синтазного сигнального пути, образуется в клетках млекопитающих из аминокислоты L-аргинина с участием фермента NO-синтазы (табл. 1). Три основные NO-синтазы млекопитающих (EC 1.14.13.39) – это нейрональная (I) и эндотелиальная (III), которые являются конститутивными, и индуцибельная (II) NO-синтаза (нNO-синтаза, эNO-синтаза и иNO-синтаза) [11–14].

Изоформы фермента были клонированы и успешно экспрессированы в клетки *E. coli* или насекомых и были охарактеризованы к 1998 г., но изучение их энзимологии продолжается [11]. Ферменты экспрессируются тремя разными генами, и для их активности нужен комплекс Ca^{2+}/кальмодулин при концентрации цитозольного Ca^{2+} (> 100 нМ). Для L-аргинина ED50 составляет около 6 мкМ. Для реакции нужно несколько кофакторов: флавинаденин динуклеотид (ФАД); флавин мононуклеотид (ФМН); тетрагидробиоптерин; никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФН); комплекс гемма. Синтез NO из L-аргинина идёт в 2 этапа: 1-й этап – процесс монооксигенации требует кислорода и окисления никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (НАДФ) до НАДФН и приводит к образованию O-N-гидроксиаргининина; 2-й этап – окисление O-N-гидроксиаргининина приводит к образованию NO и цитруллина [11–13]. Известно, что активная NO-синтаза является гомодимером с субъединицой, на N-конце имеющей оксигеназный домен, а на C-конце – редуктазный домен, сопряжённый с кальмодулином. Кроме того, два оксигеназных домена могут взаимодействовать друг с другом, образуя активный гомодимер. Обнаружено, что субъединицы NO-синтаз способны утилизировать уникальную комбинацию из 4 окислительно-восстановительных факторов, два из которых сопряжены с оксигеназным доменом (комплекс гема- и тетрагидробиоптерин), а два других – с редуктазным доменом (ФАД и ФМН), а в ходе катализа поток электронов от НАДФН направляется сначала к ФАД и затем к ФМН. Кальций, связанный с кальмодулином, позволяет осуществлять перенос электронов перекрёстно с субъединицы от ФМН к гему, и это существенная ступень переноса электронов, дающая возможность переброски кислорода для связи с гемом на NO-синтазе, и таким образом начинается процесс биосинтеза NO [12, 13]. Наряду с этими синтазами сравнительно недавно обнаружили несколько других изоформ и в том числе митохондриальную NO-синтазу (мNO-синтазу) в разных отделах мозга, продуцирующую NO в митохондриях (относится к нNO-синтазам) [14].

Исследования на животных и человеке показали, что снижение активности эNO-синтазы ухудшает расслабление сосудов и снижает приток крови к скелетным мышцам при заболевании МС [5, 6, 11]. В ряде исследований было установлено, что NO оказывает сосудорасслабляющие, антитромбозные, антиоксидантные, антиадгезивные и антипролиферативные влияния. Недостаточный

Таблица 1

Характеристики классических изоформ NO-синтаз

Table 1

Characteristics of classical isoforms of NO-synthases

Характеристика	нNO-синтаза или тип I	иNO-синтаза или тип II	эNO-синтаза или тип III
Идентификация	нейроны	макрофаги	эндотелий
Молекулярная масса (кДа)	160	130	133
Хромосомная локализация	12p24.2	17cen-q12	7q35-36
Основная функция	нейрональный мессенджер	иммуноцитотоксичность	расслабление мышц сосудов
Уровень NO	пикомоли	наномоли	пикомоли
Регуляция	экспрессия, вызванная травмой нервов или мозга	экспрессия, вызванная цитотоксинами и эндотоксином	постоянно увеличенная регуляция NO при разных стрессах

синтез и освобождение этого медиатора или снижение концентрации L-аргинина может привести к развитию вазоконстрикции, увеличению давления, тенденции к образованию тромбов и выявлению атеросклероза при этом синдроме. Избыточное образование NO, напротив, ведёт к расслаблению сосудов, гипотензии и нарушению клеточного метаболизма [11]. В этой связи актуально описание современного состояния знаний, касающихся роли NO-синтаз и образованного ими NO, влияния на эндотелий сосудов при эндотелиальной дисфункции, действия NO на скелетные мышцы и мозг и действия адипокинов жировой ткани (ЖТ) при заболевании МС, а также эффекта некоторых препаратов для лечения МС [11].

УЧАСТИЕ АДИПОКИНОВ В МОДУЛЯЦИИ NO-СИНТАЗ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Следует подчеркнуть, что характерное для МС накопление висцерального жира играет важную роль не только в запасании энергии, но также и в продукции адипоцитокинов, регулирующих метаболизм тканей, в частности мозга, печени, скелетных мышц и сосудов [7, 8, 15]. Учитывая то, что адипокины ещё недостаточно охарактеризованы, нужно отметить, что ЖТ является источником более 600 секретируемых белков. Условно адипокины подразделяются на воспалительные, включая лептин, резистин, висфатин и другие, а также антивоспалительные – адипонектин, кемерин, оментин, програнулин и адиполин. Кроме того, в последнее время выделяют ещё инсулинчувствительные адипокины, к которым можно отнести васпин, апелин, висфатин и другие. Следует отметить, что только некоторые из них участвуют в регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального каскада, и в следующих разделах обзора внимание будет сосредоточено на вопросах взаимодействия этих адипокинов и L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального каскада. Образованный NO способен регулировать разные белки-мишени через разные способы посттранскрипционных модификаций. Наиболее изученный путь: NO → растворимая гуанилатциклаза (ГЦ) → цГМФ →цГМФ-ПК-зависимое фосфорилирование, – может приводить к регуляции многих сигнальных путей и физиологическим ответам [13, 15, 16].

При рассмотрении роли адипокинов в метаболизме здорового организма и в патогенезе МС необходимо учитывать несколько параметров: в первую очередь, их концентрацию в ЖТ и в крови как здоровых, так и больных; их способность связываться со специфическими рецепторами или проникать в клетки или ткани и далее участвовать в регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального пути. Именно все эти вопросы будут рассматриваться в данном обзоре. Обсуждение начнём с антивоспалительных и инсулинчувствительных адипокинов, так как их можно использовать в качестве средств, предотвращающих развитие МС [15, 16].

Адипонектин

Адипонектин рассматривается в качестве антивоспалительного полипептидного гормона, который продуцируется белой и бурой ЖТ и циркулирует в крови у здоровых пациентов в высоких концентрациях (0,05 % от общего белка крови). Синтез адипонектина начинается с проадипонектина, и из него формируется мономерный адипокин. Он содержит N-концевую последовательность в 17 аминокислотных остатков (1–17), затем вариабельный участок (18–40), потом коллагеноподобный домен с 22 повторами коллагена (41–107) и концевой C1q-подобный глобулярный домен (107–244). Уровень мономерного адипонектина (30 кДа) в плазме здоровых объектов очень высок. Адипонектин млекопитающих экспрессируется в мономерной форме, а затем подвергается посттрансляционному процессингу и приобретает способность формировать олигомерные структуры. Это, как правило, три олигомерных комплекса: а) низкомолекулярный триммер с молекулярной массой около 90 кДа; б) среднемолекулярные гексамеры с молекулярной массой около 180 кДа; в) высокомолекулярные 12-18-мерные с молекулярной массой 360–540 кДа. Кроме того, в крови может присутствовать глобулярный домен адипонектина (без коллагенового домена), и он также может обладать некоторой биологической активностью, однако не сравнимой с активностью олигомерных изоформ [17, 18]. Для адипонектина характерны кардиососудистые, антидиабетические и противоспалительные и антиатерогенные характеристики [17–20].

Следует отметить, что для адипонектина были клонированы два рецептора, 7 раз пронизывающие мембрану, способные связывать адипонектин (АдипоR1 и АдипоR2) и имеющие 67 % идентичность последовательности (табл. 2; рис. 1 (А)) [21].

Таблица 2

Изменение уровня адипокинов в качестве маркеров ожирения, метаболического синдрома и их участие в действии инсулина

Table 2

Changes in the level of adipokines as markers of obesity and metabolic syndrome, and their participation in the action of insulin

Адипокины	Изменение уровня при МС	Маркеры ожирения и МС	Участие в действии инсулина	Источники
Адипонектин	снижение ++	+	+	17–26
Адиполин	увеличение	–	+/–	27–35
Оментин	снижение	+	+	36–39
Програнулин	увеличение	–	+	40–43
Кемерин	увеличение, рассопряжение	+	+	44–50
Васпин	увеличение	–	+	51–56
Висфатин	увеличение	–	+	57–60
Апелин	увеличение	–	+	61–63
Лептин	увеличение	–	+	64–72

Примечание. «++» – сильное снижение концентрации адипокина в крови; «+» – маркеры МС или ожирения; «–» – не признаны маркерами; «+/–» – некоторые авторы признают участие адиполина в действии инсулина, а другие не согласны с этим утверждением [31–34]

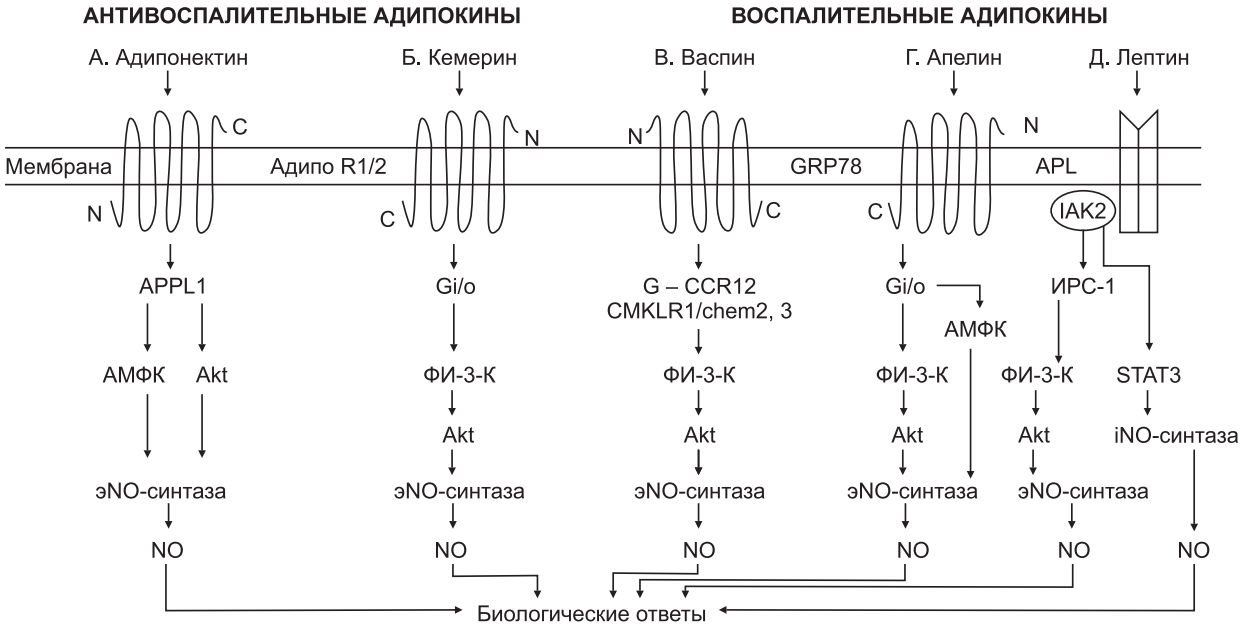

Рис. 1. Участие антивоспалительных (адипонектин, кемерин, васпин) и воспалительных (апелин, лептин) адипокинов, сопряженных с рецепторами, в регуляции эндотелиальной NO-синтазы при развитии метаболического синдрома. **А – адипонектин:** АдипоR1 – адипонектиновый рецептор 1-го типа; APPL1 – адапторный белок; Akt – серин-треониновая протеинкиназа; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; ФИ-3-К – фосфатидилинозитол-3-киназа; АМФК – 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа. **Б – кемерин:** рецептор кемерина; Gi/o – ГТФ-связывающие белки ингибирующего и о- типов. **В – васпин:** GR78 – рецептор васпина; G-белки – ГТФ-связывающие белки типа CCR12 или CMKIR/chem2, 3. **Г – апелин:** APJ – рецептор апелина, относится к рецепторам серпантинного типа; Gi – гетеротримерные ГТФ-связывающие белки ингибирующего типа. **Д – лептин:** после связывания гормона рецептор лептина, пронизывая клеточную мембрану, взаимодействует с янус-киназой 2 (JAK2); далее происходит либо фосфорилирование сигнального переносчика и активатора транскрипции 3 (STAT3) и последующая активация индуцибельной NO-синтазы (иNO-синтаза), либо активация другого сигнального пути – JAK2 – путём взаимодействия с инсулинрецепторным субстратом (ИРС-1), активации ФИ-3-К

Fig. 1. Participation of anti-inflammatory (adiponectin, chemerin, vaspin) and inflammatory (apelin, leptin) adipokines associated with receptors in the regulation of endothelial NO-synthase in the development of metabolic syndrome. **А – adiponectin**: АдипоR1 – adiponectin receptor type 1; APPL1 – adaptory protein; Akt – serine-threonine protein kinase or protein kinase B; eNOS – endothelial NO-synthase; ФИ-3-К – phosphatidylinositol-3-kinase; АМФК – AMP-activated protein kinase. **Б** – **kemerin**: chemerin receptor; Gi/o – GTP-binding proteins of the inhibitory and o-types. **В – vaspin**: GR78 – vaspin receptor; G-proteins – GTP-binding proteins of the CCR12 or CMKIR/chem2, 3 type. **Г – apelin**: APJ – apelin receptor, refers to serpentine-type receptors; Gi – heterotrimeric GTP-binding proteins of the inhibitory type. **Д – leptin**: after binding of the hormone leptin receptor, penetrating the cell membrane, interacts with Janus kinase 2 (JAK2); next, or phosphorylation of the signal carrier and activator of transcription 3 (STAT3) and subsequent activation of inducible NO-synthase (иNO-синтаза); or activation of other signaling pathways – JAK2; interacts with insulinization substrate (ИРС-1), activates phosphatidylinositol-3-kinase

Изменения биологических ответов адипокинов при метаболическом синдроме

Адипонектин: резкое снижение уровня адипонектина в крови больных МС приводит к уменьшению расслабления сосудов, нарушению регуляции метаболизма печени и скелетных мышц. Кемерин: увеличение уровня кемерина при МС приводит к нарушению функции эндотелия, дефектам в регуляции адипогенеза, увеличению кровяного давления, нарушениям метаболизма липидов и глюкозы. Васпин: увеличение уровня васпина при МС, особенно у мужчин, может привести к увеличению апоптоза и снижению пролиферации. Апелин: увеличение уровня апелина при МС приводит к нарушению чувствительности к инсулину, увеличению инсулиновой резистентности, повышает содержание в крови и тканях ЖК. Лептин: при МС увеличивается уровень лептина, что приводит к гиперлептинемии, которая резко тормозит сосудорасслабляющее действие лептина (см. табл. 2).

Эти и другие авторы показали, что оба рецептора структурно отличаются от большинства рецепторов, пронизывающих мембрану 7 раз. Отличия состоят как в локализации концов молекулы: N-конец – цитозольный, С-конец – внеклеточный, – но также не обнаруживается и сопряжения этих рецепторов с ГТФ-связывающими белками (G-белками). К сожалению, механизмы сигнальной трансдукции и сигнальные пути исследованы ещё недостаточно [21, 73]. Так, связывание адипонектина с рецептором (Адипо-R1) в большинстве случаев приводит к взаимодействию лиганд-активированного рецептора с адапторным белком, называемым APPL1, и его фосфорилированию. В свою очередь APPL1 опосредует перекрестное взаимодействие между адипонектиновыми и инсулиновыми сигнальными путями через фосфорилирование Akt и активацию эNO-синтазы, индуцирует функциональное взаимодействие между инсулиновым рецептором, ИРС-1/-2-белками и ФИ-3-К, важнейшими трансдукторами инсулинового сигнала (рис. 1 (А)). Кроме того, есть работы, показывающие, что метаболические функции адипонектина в скелетных мышцах и печени может опосредовать активация 5-АМФ-зависимой протеинкиназы (АМФК), и далее наблюдается фосфорилирование этой киназой эNO-синтазы (рис. 1 (А); табл. 2). Наряду с этим адипонектин подавляет развитие атеросклероза в сосудистой стенке через различные антивоспалительные эффекты. Найдена обратная корреляция между уровнем адипонектина в плазме, степенью ожирения, инсулиновой резистентностью, сниженной толерантностью к глюкозе, дислипидемией и атеросклерозом [21, 73].

При висцеральном ожирении и МС уровень адипонектина в плазме сильно снижается. Современные исследования показали, что МС, вызванный высокожировой диетой, приводит к адипонектиновой резистентности, для которой характерны: снижение стимулируемого адипонектином образования NO за счёт уменьшения фосфорилирования эNO-синтазы при участии АМФК или Akt и увеличение влияния адипонектина на анти-TNFα-эффект [21].

Адипонектин регулирует липидный метаболизм, в частности, вызывая увеличение ЛПВП и снижая уровень ТГ. Отношения между адипонектином и ЛПВП частично объясняют защитную его роль при ССЗ и положительные изменения его уровня при диете или тренировке. Выявлено снижение глобулярного адипонектина у пациентов с ожирением, имеющих инсулиновую резистентность и гиперинсулинемию. В культуре человеческих эндотелиальных клеток глобулярный адипонектин увеличивает активность АМФК. Адипонектиновая резистентность к глобулярному адипокину в артериях не приводит к инсулин-вызванному расслаблению сосудов при инактивации ERK1/2, и при действии ингибитора АМФК, а также при генетической делеции АМФКα2 происходит сильное расслабление сосудов, вызванное инсулином. Делеция АМФКα2 отменяет фосфорилирование эNO-синтазы по Ser1177, опосредованное инсулином. Подтверждено, что дефицит АМФКα2 снижает чувствительность к инсулину, что сопровождается уменьшением объёма крови в микрососудах в ходе гиперинсулинемии *in vivo*. Таким образом, глобулярный адипонектин в ходе гиперинсулинемии регулирует активность АМФКα2, что определяет баланс между NO и активностью эндотелина-1 в условиях мышечной резистентности артерий. Эти данные предполагают механизм, связанный со снижением сигналинга глобулярного адипонектина → АМФК → эNO-синтаза при инсулиновой резистентности, что приводит к ухудшению перфузии органов [73]. Снижение уровня адипонектина в гипертрофированных адипоцитах негативно коррелирует с хроническими маркерами воспаления при МС. Поляризация макрофагов является ключевым определителем, регулирующим экспрессию рецептора адипонектина – АдипоR1/R2 – и дифференцированный воспалительный ответ макрофага на адинектин при МС. Таким образом, снижение уровня адипонектина также ухудшает экспрессию его рецепторов, приводя к снижению связывания адипонектина с рецептором и ухудшению его влияния. В то же время снижение экспрессии рецепторов АдипоR1/R2, несмотря на нормальный и даже высокий уровень адипонектина, приводит к уменьшению пострецепторной сигнализации и может отрицательно изменить эффективность действия этого адипокина. Следует отметить, что рецептор АдипоR2 способен блокировать сигнал адипонектина, конкурентно взаимодействуя с АдипоR1, и также является важным медиатором адипонектин-зависимой инсулиновой десенситизации. Сочетание адипонектиновой и инсулиновой резистентности приводит к образованию порочного цикла [22]. Выявляется даунрегуляция рецепторов адипонектина при высокожировой диете у пациентов с МС и ожирением. Фактически резистентность к адипонектину развивается очень быстро после приёма насыщенных ЖК. Это метаболическое нарушение не обусловлено снижением концентрации белка рецептора AdipoR1 [23]. Так, в абдоминальной ЖТ экспрессия АдипоR2 снижена при МС, а экспрессия рецепторов АдипоR1 не изменяется. При адипонектиновой резистетности может выявляться повышенный уровень адипонектина, что является компенсаторным ответом в условиях необычного дисбаланса между инсулиновой резистентностью и нечувствительностью к адипонектину. Следует отметить, что разные механизмы функционируют при адипонектиновой резистентности на разных стадиях ожирения [22]. Тем не менее, гиперлипидемия, вызванная высокожировой диетой, прямо ведёт к резистентности адипонектина. При абдоминальном ожирении и атеросклерозе наблюдается уникальное снижение в сыворотке уровня адипонектина и увеличение содержания лептина [19, 20, 74].

Дисбаланс между лептином и адипонектином является важным маркером риска ССЗ в патогенезе МС. Следует отметить, что адипонектин способен увеличивать экспрессию мРНК, белка и активность иNO-синтазы в печени, что приводит к возрастанию уровня NO в этих клетках. Адипонектин ослабляет пролиферацию в печени, но не влияет на апоптоз с участием NO. При сильном печёночном фиброзе у мышей, лишённых адипонектина, наблюдается снижение уровня иNO-синтаза/NO по сравнению с диким типом, в то время как NO-донор восстанавливает эти изменения. Эксперименты показали, что активация адипонектином иNO-синтазы/NO системы опосредуется с помощью следующего каскада: адипонектин → АдипоR2 → АМФК → JNK/Erk1/2 → NF-kB [22]. В данной работе показано, что адипонектин подавляет функции печёночных непаренхимальных клеток, ограничивая развитие фиброза печени по крайней мере с участием вызываемого адипонектином освобождения NO. В другой работе было продемонстрировано, что контроль эндотелиальной функции вызывается влиянием мономерного адипонектина. При этом осуществляется модуляция освобождения NO и переносчиков ионов кальция. Этот сигналинг сопряжён с Akt, Erk1/2 и p38MAPK, то есть с киназами, расположенными ниже рецептора адипонектина [75]. Показано, что образование NO существенно при МС и ожирении у мышей, вызываемом высокожировой диетой [76]. Обнаружено, что эта диета не влияет на экспрессию эNO-синтазы, но ведёт к рассопряжению, выявляя снижение активности фермента. В качестве механизма рассопряжения эNO-синтазы обнаружено увеличение активности аргиназы и снижение уровня L-аргинина в периваскулярной ЖТ [77]. Дисфункцию сосудов при ожирении и МС можно предотвратить при добавлении в пищу L-аргинина и/или при ингибировании аргиназы. Кроме того, другие авторы [74] обнаружили, что введение глобулярного адипонектина может восстановить эффект инсулина и улучшить его метаболическое влияние с участием АМФК и NO-зависимых механизмов у самцов крыс при инсулиновой резистентности, вызванной высокожировой диетой. Таким образом, адипонектин в современной литературе рассматривается как ключевой регулятор чувствительности к инсулину и тканевого воспаления. Показано его прямое действие на печень, скелетные мышцы и сосуды, что приводит к улучшению чувствительности печени к инсулину через усиление регуляции активности АМФК и снижение воспаления сосудов [23]. Другие исследования показали, что высокомолекулярные комплексы действуют

преимущественно на печень [77]. Было показано, что секреция и циркулирующий уровень адипонектина пропорциональны содержанию жира в теле [26]. Концентрация адипонектина снижается у людей, страдающих МС, СД2 и заболеваниями коронарных артерий [23]. Адипонектин препятствует многим эффектам фактора некроза опухоли α (TNF-α). TNF-α в свою очередь – антагонист этого адипокина и подавляет образование адипонектина [24, 25]. Кроме того, секреция адипонектина из адипоцитов может быть увеличена тиазолидинедионинами (thiazolidinediones), которые являются антагонистами TNF-α. Таким образом, при снижении уровня адипонектина обнаруживается механизм, вызывающий инсулиновую резистентность и воспаление, который усиливает резистентность при действии TNF-α и подавляет её при действии тиазолидинедионинов [25]. АдипоR1 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах и оказывает заметное влияние через активацию АМФК, что способствует окислению липидов. АдипоR2 экспрессируется преимущественно в печени, где увеличивается чувствительность к инсулину и снижается жировая дегенерация с участием АМФК [17, 25, 26]. Кроме того, Т-кадгерин, который экспрессируется в эндотелии и гладких мышцах, был идентифицирован как белок, связывающий адипонектин в виде высокомолекулярных адипонектиновых мультимеров. Установлен низкий уровень адипонектина в людей, страдающих МС, и показан благоприятный полезный эффект увеличения уровня этого адипокина у животных, что приводит к мысли о том, что адипонектин-замещающая терапия полезна при инсулиновой резистентности и связанного с ней МС [17].

Следует отметить, что важен баланс между лептином и адипонектином, а дисбаланс лептин/адипонектин связан с увеличением окружности талии (абдоминальное ожирение), снижением сосудистого ответа на ацетилхолин, увеличением вазоконстрикции в ответ на ангиотензин II. Лептин и адипонектин имеют противоположное влияние на воспаление и инсулиновую резистентность. Лептин, увеличивая концентрацию воспалительных адипокинов (TNF-α и ИЛ-6), усиливает инсулиновую резистентность и СД2, а адипонектин, обладая антивоспалительными свойствами, снижает экспрессию и освобождение воспалительных медиаторов иммунитета. Кроме того, при абдоминальном или висцеральном ожирении человека и атеросклерозе наблюдается уникальное снижение в сыворотке уровня адипонектина и увеличение содержания лептина. Эти многообразные влияния осуществляются за счет присутствия разных мультимерных изоформ адипонектина в эндотелиальных клетках. В другой работе обнаружено, что уровень общего адипонектина тесно связан с риском развития МС и СД2 [23, 74]. Показано, что при МС наблюдается снижение высокомолекулярных многомерных изоформ адипонектина, что приводит к торможению у пациентов в сосудах сигнального пути АМФК/эNO-синтаза [23].

Исследования развития МС у пожилых пациентов выявили низкий уровень адипонектина и очень высокий уровень маркеров окислительного стресса и ССЗ. Значительная положительная корреляция найдена между адипонектином сыворотки и ЛПВП и отношением общего холестерола к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, уровень адипонектина в какой-то мере определяет индекс инсулиновой резистентности ($r = -0{,}348$; $p < 0{,}05$), пероксидацию липидов в сыворотке ($r = -0{,}337$; $p < 0{,}05$) и антиоксидантные свойства. Напротив, адипонектин негативно сопряжён с концентрацией мочевой кислоты ($r = -0{,}310$; $p < 0{,}05$) [23, 24]. Болезни липидного метаболизма, дисфункция эндотелия и воспаление увеличивают риск развития ССЗ. Положительная корреляция наблюдалась между С-реактивным белком и NO у оперированных больных и при хронической недостаточности почек [25]. Развитие же МС приводит к резкому снижению уровня адипонектина, рассопряжению и снижению активности эNO-синтазы, при этом практически не затрагивается изменение экспрессии фермента [19, 22, 73]. Кроме того, в запущенных случаях развития МС увеличивается также активность иNO-синтазы [77].

Таким образом, в регуляции адипонектином L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального пути в норме участвует преимущественно эNO-синтаза. В печени и в скелетных мышцах адипонектин действует при активации АМФК или Akt киназы, которые затем фосфорилируют и активируют эNO-синтазу (рис. 1 (A)). Эффект адипонектина осуществляется в большинстве случаев по следующему сигнальному пути: адипонектин → АдипоR1 → адапторный белок APPL-1 → фосфорилирование и активация Akt → фосфорилирование и активация eNOS → биологические эффекты (рис. 1 (A); табл. 2). При развитии МС уровень адипонектина снижается, и действие его в вышеприведенных метаболических каскадах сильно ослабляется [25, 26].

Адиполин

Адиполин синтезируется ЖТ и в некоторых статьях называется adipolin/CTRP12 и паралогом адипонектина [27, 28]. Этот адипокин чувствителен к инсулину и циркулирует в плазме человека в двух изоформах: полной длинноцепочечной (40 kDa) и укороченной (25 kDa); в основном преобладает вторая изоформа. При участии адиполина наблюдается усиление сигнала инсулина через фосфорилирование и активацию следующих регуляторных белков – инсулинрецепторных субстратов (ИРС-1/2), Akt – и митоген-активируемой киназы (MAPK) и эNO-синтазы [29] (рис. 2 (B); табл. 2). Кроме того, обнаружена негативная корреляция между адиполином и провоспалительным гормоном резистином. Уровень адиполина в плазме снижается при ожирении мышей, а введение адиполина приводит к улучшению чувствительности к инсулину и повышению толерантности к глюкозе при ожирении человека и у моделей животных с СД2 [30].

Адиполин способен ингибировать инфильтрацию макрофагов в ЖТ и может снижать уровень воспалительных цитокинов, что позволяет предположить его антивоспалительную роль при ожирении и при состояниях инсулиновой резистентности [29].

Изучение функций адиполина у человека показало, что происходит увеличение экспрессии и уровня адиполина в ЖТ под влиянием метформина и агониста инсулинчувствительного рецептора γ, активируемого пероксисом-пролифератором. При этом эффект агониста был подавлен при использовании антагониста – GW9662. В результате авторы пришли к заключению, что увеличение содержания адиполина в плазме можно рассматривать в качестве лечебного фактора для восстановления инсулинрезистентных состояний [30–35].

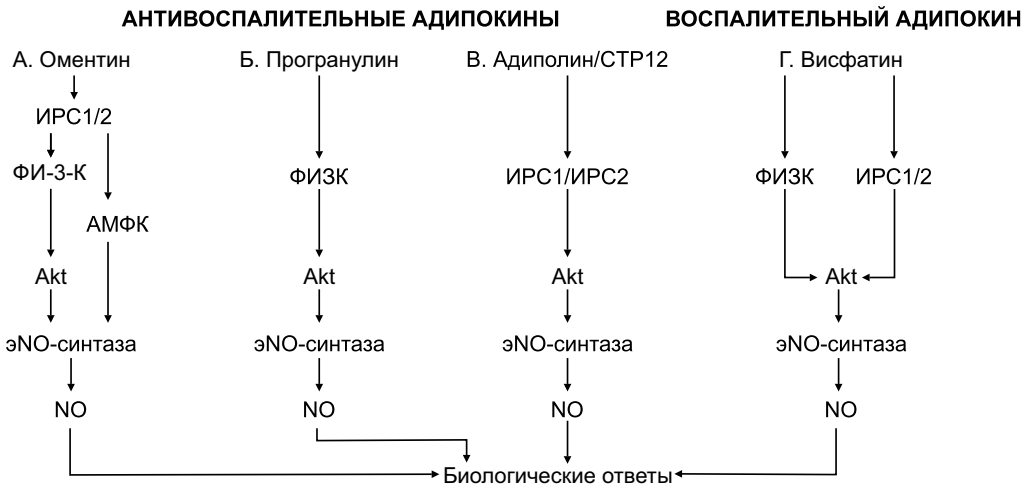

Рис. 2. Роль антивоспалительных (оментин, програнулин, адиполин) и воспалительного (висфатин) адипокинов в регуляции эндотелиальной NO-синтазы при развитии метаболического синдрома. **А – оментин,** взаимодействует с инсулиновым рецептором, а затем с инсулинорецепторными субстратами-1 (ИРС-1): ФИ-3-К – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – серин-треониновая протеинкиназа; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; АМФК – 5′-АМФ-активируемая протеинкиназа. **Б – програнулин**. **В – адиполин:** ИРС-1/ИРС-2 – инсулинрецепторные субстраты-1/2. **Г – висфатин**

Fig. 2. The role of anti-inflammatory (omentin, progranulin, adipoline) and inflammatory (visfatin) adipokines in the regulation of endothelial NO-synthase in the development of metabolic syndrome. **A** – **omentin** interacted with the insulin receptor, and then with the insulin-receptor substrates-1 (ИРС-1); ФИ-3-К – phosphatidylinositol-3-kinase; Akt – serine-threonine protein kinase or protein kinase B; eNOS – endothelial NO-synthase; АМФК – AMP-activated protein kinase. **Б** – **progranulin**. **В** – **adipoline**: ИРС-1/ИРС-2 – insulin-receptor substrates-1/2. **Г – visfatin**

Изменения биологических ответов адипокинов при метаболическом синдроме

Падение уровня оментина при МС приводит к снижению активности эNO-синтазы и NO, что вызывает усиление воспаления эндотелия сосудов, увеличение апоптоза, ишемии и реваскуляции. Патогенез МС вызывает увеличение экспрессии и концентрации програнулина в крови, что приводит к двойственному действию: ухудшению сигнала инсулина, усилению инсулиновой резистентности и снижению поглощения глюкозы, и в то же время програнулин способен увеличивать расслабление сосудов, подавляя воспалительный эффект, что уменьшает действие ишемии. Адиполин ингибирует инфильтрацию макрофагов в жировой ткани и снижает уровень воспалительных цитокинов. Возрастание уровня висфатина в крови при МС вызывает воспалительные изменения вен и артерий и нарушения регуляции функций эндотелия (см. табл. 2).

Оментин

Ометин был обнаружен в 2003 году; он преимущественно синтезируется строма-сосудистой фракцией висцеральной ЖТ. В подкожной ЖТ синтез оментина очень низкий. Считается, что оментин является первым известным агентом, демонстрирующим значительные различия в генной экспрессии между двумя основными депо запасания жира в организме (подкожной и висцеральной ЖТ). Он имеет молекулярную массу 38–40 кДа и относится к антивоспалительным адипокинам. В тканях имеются два гена оментина, локализованных в 1q22–q23-хромосомной области, которые синтезируют оментин-1 и оментин-2. У человека оментин-1 является преобладающей изоформой в висцеральной ЖТ и в плазме (физиологическая концентрация оментина-1 у человека варьирует в пределах от 100 до 800 нг/мл). Известно, что экспрессия и секреция оментина-1 снижается при ожирении, инсулиновой резистентности, МС и воспалительных состояниях [36]. Основные ткани, вовлечённые в эффекты оментина, – печень, скелетные мышцы, ПЖЖ, мозг, кишечник. Следует отметить, что рецепторы оментина до сих пор не выявлены. Многие авторы придерживаются мнения, что оментин обладает инсулинчувствительными свойствами, поскольку способен активировать Akt-сигнальный путь (рис. 2 (А); табл. 2). В работе японских авторов показано, что недостаток оментина в организме связан с патогенезом эндотелия сосудов при воспалительных состояниях. Действие оментина (300 нг/мл; 20 мин) на эндотелиальные клетки человека приводит к фосфорилированию АМФК по Thr-172 и эNO-синтазы по Ser-1177 (рис. 2 (А)), увеличивает уровень цГМФ и в то же время существенно ингибирует JNK и подавляет экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с участием TNF. Ингибирующий эффект оментина при действии на TNF-вызываемую экспрессию ЦОГ-2 можно блокировать ингибитором NO-синтаз. Эти результаты впервые показали, что оментин, играя противовоспалительную роль, препятствует TNF-вызванной экспрессии ЦОГ-2 в эндотелии сосудов. Оментин ингибирует индукцию ЦОГ-2 и предотвращает активацию JNK преимущественно с участием АМФК/эNO-синтаза/NO-пути [37]. В другой работе имеются экспериментальные доказательства критической роли оментина-1 в сохранении нормального метаболизма, чувствительности к инсулину. Он имеет антивоспалительное и антиатеросклеротическое влияние и защитный эффект на кардиососудистую ткань через сигнальный путь, в котором задействованы АМФК / ядерный фактор кВ / митогенактивируемые ПК (ERK, JNK и p38). Концентрация оментина-1, экспрессируемого адипоцитами, снижается при действии глюкозы/инсулина и стимулируется фактором роста фибробластов-21 и дексаметазоном [38]. Клинические исследования продемонстрировали, что оментин-1 может рассматриваться в качестве маркеров ожирения, инсулиновой резистентности, СД, МС и атеросклеротических ССЗ при воспалительных и онкогенных заболеваниях. Сниженный уровень оментина в тканях в основном

связан с вышеперечисленными заболеваниями. Наряду с этим было показано, что внутрибрюшинное введение оментина (18 мкг/кг/сутки) в течение 14 суток выравнивает повышенное артериальное давление у человека. В то же время снижение веса, безжировая диета, аэробная тренировка и влияние атовастатина или антидиабетических лекарств (метформин, пиоглитазон, и эксенатид) являются эффективными для увеличения концентрации циркулирующего оментина-1 [37]. При действии L-NAME, ингибитора NO-синтаз, блокируется ответ оментина на эндотелиальные клетки, выраженный в подавлении оментином апоптотической активности. В некоторых типах клеток, и в том числе в эндотелиальных клетках, функция АМФК может быть расположена выше каскада, сопряженного с ФИ-3-К-Akt-путём [38]. Другие авторы полагают, что оментин стимулирует фосфорилирование эNO-синтазы с участием ФИ-3-К, а затем фосфорилирование Akt по Ser-473 и последующее фосфорилирование эNO-синтазы по Ser-1177 и её активацию [39].

Исследования функций оментина у человека немногочисленны. При изучении влияния оментина на АМФК-сигналинг в эндотелии человека показано увеличение фосфорилирования фермента по Thr-172, что может демонстрировать участие активации АМФК в оментин-эNO-синтазной регуляторной оси, влияя на функцию эндотелия при ишемии и усиливая процессы реваскуляции. При подавлении активации АМФК отсутствуют вызванная оментином Akt-стимуляция и увеличение дифференцировки эндотелия. В этом случае можно представить стимуляцию оментином фосфорилирования эNO-синтазы эндотелия в виде следующей последовательности оментин → АМФК → ФИЗК → Akt → фосфорилирование эNO-синтазы по Ser-1177 и её активация [36, 37]. Кроме того, выявлены защитные функции оментина против вызванного липополисахаридом респираторного синдрома. Оментин подавляет воспаление и преодолевает легочный эндотелиальный барьер с участием Akt/эNO-синтаза-зависимого механизма. Терапевтическая стратегия восстановления и сохранения уровня оментина может нормализовать эти процессы [39].

Таким образом, оментин обладает инсулинчувствительными свойствами, активируя и Akt-, и АМФК-сигнальные пути, что приводит к фосфорилированию эNO-синтазы по Ser-1177 и увеличивает уровень цГМФ и в то же время существенно ингибирует JNK и подавляет экспрессию ЦОГ-2. При заболевании МС уровень оментина снижается. Недостаток оментина в организме связан с патогенезом эндотелия сосудов при воспалительных состояниях [37–39].

Патологическое снижение секреции и концентрации сывороточного оментина-1 у пациентов с МС и ожирением можно восстановить, используя снижение веса тела при низкоэнергетической диете и/или увеличение физической активности [37]. При изучении животных обнаружено, что оментин может регулировать аппетит за счет его нейромодуляторной роли в регуляции пептидергического и аминергического сигналинга. Кроме того, оментин увеличивает инсулинстимулируемый транспорт глюкозы, увеличивая фосфорилирование Akt [39].

Наряду с вышеизложенным в последнее время выделяют ещё другие инсулинчувствительные адипокины, к которым можно отнести програнулин, кемерин, васпин, висфатин и апелин.

Програнулин

Програнулин экспрессируется геном програнулина в ЖТ и секретируется из макрофагов в виде комплекса с аполипротеином А-1 (apolipoprotein A-I), который может играть роль стабилизатора атеросклеротических бляшек [40]. В современной литературе програнулин признается в качестве многофункционального регуляторного белка с нейропротекторными и антивоспалительными свойствами. Воспалительные свойства програнулина проявляются при ожирении, МС, инсулиновой резистентности и воспалении, а антивоспалительные – при ишемии, а также он обладает антиатерогенным влиянием [41–43]. Кроме того, програнулин усиливает защиту сосудистого эндотелия за счёт увеличения NO при активации Akt/эNO-синтазного каскада [41] (рис. 2 (Б); табл. 2). Дефицит програнулина изменяет конфигурацию ЛПВП, усиливая провоспалительную активность атеросклеротических повреждений, а увеличение уровня програнулина восстанавливает уровень тромбоцит активирующего фактора ацетилгидролазы, ЛПВП-связанной антиоксидантной молекулы, указывая на то, что програнулин может влиять на процесс атерогенеза [42, 43]. Увеличенное или избыточное образование програнулина приводит к резистентности этого адипокина и увеличению потребления пищи. Исследования влияния програнулина на модели крыс с ишемией миокарда *in vivo* продемонстрировали защитный эффект адипокина при активации ФИ-3-К/Akt/эNO-синтазного пути (рис. 2 (Б); табл. 2). Антиапоптотический, антивоспалительный и инотропный механизмы можно приписать к кардиозащитным эффектам програнулина у этой модели крыс [40]. В то же время, несмотря на положительную роль програнулина при ишемии миокарда, механизмы участия програнулина в развитии сердечной недостаточности у моделей крыс требуют дальнейшего изучения [40, 41].

При ожирении и МС экспрессия и концентрация програнулина в крови увеличиваются, что свидетельствует о наличии инсулиновой резистентности. При МС програнулин ухудшает сигнал инсулина и снижает вызванное инсулином поглощение глюкозы *in vitro* и *in vivo*. С другой стороны, програнулин может увеличивать расслабление сосудов, подавляя воспалительный эффект, что обуславливает нейропротекцию и уменьшает действие ишемии. Таким образом, програнулин может оказывать на метаболизм как отрицательный, так и положительный эффект [42, 43].

Кемерин

В 2006 г. впервые было обнаружено, что адипоциты человека синтезируют кемерин. Он синтезируется в виде неактивного белка с молекулярной массой 18 kDa и подвергается расщеплению сериновой протеазой с С-конца до активного белка с молекулярной массой 16 kDa. Кемерин является лигандом для мембранных рецепторов, сопряжённых с ГТФ-связывающим белком – CMKLR1/ChemR23, GPR1, и CCRL2, и регулирует адипогенез, гомеостаз глюкозы, метаболизм липидов и некоторые функции почек [44]. Уровень активного кемерина в сыворотке здорового человека – 4,4 нмоль/мл. Концентрация увеличивается до 7 нмоль/мл при разных формах рака и до 22 нмоль/мл в синовиальной жидкости при артрите. Показано, что введение кемерина нормализует толерантность к глюкозе, снижает уровень сывороточного инсулина и поглощение глюкозы при

ожирении, МС или СД2 [45–47]. Установлено, что кемерин вовлечен в кардиососудистые осложнения, сопряженные с ожирением и МС. Кемерин оказывает прямое влияние на мышцы сосудов, усиливая ответ сосудов на сократительный стимул. В то же время NO/цГМФ-сигнальный путь участвует в дисфункции сосудов при ожирении и МС [44], поэтому авторы предлагают гипотезу о том, что кемерин вызывает дисфункцию сосудов, снижая NO/цГМФ-каскад. В аорте крысы Wistar при действии кемерина (0,5 или 5 нг/мл – 1 час) снижается расслабление сосудов, вызванное ацетилхолином (АХ), нитропруссидом натрия или BAY 412272 – стимулятором растворимой гуанилатциклазы. При действии кофактора NO-синтаз тетрагидробиоптерина и супероксиддисмутазы блокируется эффект кемерина на расслабление аорты, вызванное АХ. Фосфорилирование эNO-синтазы увеличивалось у крыс, обработанных кемерином. Однако фермент был представлен в основном в неактивной мономерной изоформе, так как наблюдалось снижение отношения димер/мономер для эNO-синтазы, а фермент активен в виде димера. Кемерин снижал уровень мРНК скорость-лимитирующего фермента – ГТФ-циклогидролазы I, синтезирующей кофактор для синтазы – тетрагидробиоптерин. При инкубации кусочка сосуда с кемерином снижается уровень NO и увеличивается образование активных форм кислорода (АФК). В то же время экспрессия растворимой гуанилатциклазы и содержание цГМФ уменьшались при действии кемерина, тем самым снижалось расслабление сосудов. Эти эффекты устранялись при добавлении тетрагидробиоптерина и ингибитора синтаз L-NAME. Так, механизм влияния кемерина на сосуды включал рассопряжение эNO-синтазы, увеличивал генерацию активного кислорода и подавлял активность растворимой гуанилатциклазы [48]**.** Большая часть этих нарушений является следствием увеличения ожирения и, как следствие, нарастания инсулиновой резистентности и воспаления [45–49].

В другой работе показано, что кемерин участвует в регуляции давления крови. Изучалась реактивность легочной артерии при действии кемерина, когда на сосуды воздействуют фенилэфрин, серотонин или эндотелин-1. При действии кемерина сокращалась лёгочная артерия, лишённая эндотелия, в то время как сократительного ответа артерии с эндотелием не наблюдалось. Кемерин усиливал сокращение сосудов, вызванное фенилэфрином, серотонином, эндотелином-1. Ингибитор активности NO-синтазы (L-NAME) не препятствовал расслаблению артерий с участием кемерина. Кемерин или ингибитор растворимой гуаниалатциклазы (ODQ) только частично снижали АХ расслабление лёгочной артерии, а при совместном действии кемерина и ODQ расслабление отсутствовало. Ингибитор образования АФК – апоцинин – частично или полностью препятствовал эффекту кемерина. В этих двух типах артерий кемерин снижал вызванную АХ продукцию NO, а также экспрессию эNO-синтазы и иNO-синтазы. Было показано, что кемерин потенцирует ответы сосудов на вазоконстрикторы легочной артерии или аорты трахеи и ухудшает расслабление артерии АХ, а к участвующим механизмам можно отнести NO-сигналинг и окислительный стресс [49, 50]. Следует отметить, что кемерин может активировать несколько сигнальных путей. Так, имеются данные о том, что он способен оказывать влияние на кардиососудистые функции, воздействуя, в частности, на экспрессию генов ФИ-3-К изоформ α или γ, на экспрессию эNO-синтазы и уровень цГМФ [78] (рис. 1 (Б); табл. 2). Показано, что кемерин вызывает синтез NO посредством активации ФИ-3-К/Akt/эNO-синтазного пути. Активация ФИ-3-К приводит к фосфорилированию Akt, что активирует эNO-синтазу и увеличивает концентрацию NO. Оксид азота активирует растворимую гуанилатциклазу, увеличивая уровень цГМФ, и он стимулирует цГМФ-зависимую ПК. Таким образом, кемерин обладает как воспалительным, так и антивоспалительным действием в определённых условиях и вовлечён в изменения инсулиновой резистентности в патогенезе МС и СД2 [78].

Васпин

Васпин (серпин) с молекулярной массой 47 кДа и 415 АКО синтезируется ЖТ и играет роль сигнального медиатора в апоптозе. Он может стимулировать созревание и дифференцировку адипоцитов, а также является серинпротеазным ингибитором с инсулинчувствительным эффектом и способен осуществлять связь между ожирением, инсулиновой резистентностью и МС [51]. Васпин в клетках Лейдинга взаимодействует с GRP78 рецептором [51, 52]. Для васпина характерно возрастное увеличение концентрации независимо от пола и инсулиновой резистентности. Средний уровень васпина у здоровых людей (нг/мл) в 19–35 лет составляет 1,01 ± 2,25, в 36–50 лет – 1,67 ± 2,95, в 51–65 лет – 2,05 ± 3,46, в 66–80 лет – 2,40 ± 3,06. Васпин снижает апоптоз и играет важную антиокислительную роль в онкогенных клетках. Апоптоз подавляется при действии васпина, видимо, за счёт снижения уровня NO и супероксидных анионов [52]. Защитная роль васпина проявлялась в виде увеличения жизнеспособности клеток и пролиферации [53].

Следует подчеркнуть, что уровень васпина существенно выше у пациентов с ожирением особенно при наличии МС, по сравнению пациентами с нормальным весом [55, 56]. Обнаружено снижение концентрации васпина в сыворотке больных при разных стратегиях снижения веса тела, что укрепляет положение о связи МС с ожирением и васпином. Обнаружено, что васпин способен восстанавливать аппетит, снижая уровень воспалительных адипокинов, и его эффект может быть благоприятен при улучшении инсулиновой резистентности [52, 55]. Следует отметить, что пока нет полной ясности в вопросе контроля гликемии и изменения уровня васпина в сыворотке крови. Может быть, это связано с тем, что о механизмах действия васпина ещё мало известно [52] (рис. 1 (В); табл. 2). Надо сказать, что васпин является членом серпинового семейства, и механизм его действия базируется на стабилизации протеазносерпинового комплекса. Так, найдена существенная корреляция между уровнем васпина и контролем гликемии у мужчин, болеющих МС. Уровень васпина в сыворотке мужчин с МС был значительно выше по сравнению со здоровыми пациентами. В то же время никаких различий не найдено у женщин при заболевании МС и без него [53].

В последующих исследованиях стало ясно, что образование васпина не ограничивается ЖТ, а он может синтезироваться и выявляться в коже, желудке, гипоталамусе крыс и островках ПЖЖ [56]. Введение васпина мышам с ожирением улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе. Кроме того, как периферическое, так и церебровентрикулярное введение

васпина разным мышиным моделям вызывает снижение уровня сахара в крови и снижение поглощения пищи. Эти полезные влияния васпина могут быть опосредованы за счёт его способности ингибировать действие калликрейна 7 в качестве его как мишени протеазы, поскольку васпин является серинпротеазным ингибитором. Важно, что *in vitro*, калликрейн 7 способен влиять на распад и деградацию инсулиновых цепей А и В, а васпин подавляет действие калликрейна 7 по классическому серпиновому механизму с высокой специфичностью *in vitro,* и поэтому васпину приписывают возможность снижения деградации инсулина в крови. Кроме того, комплексы васпин – калликрейн 7 были обнаружены в плазме человека, и оба белка коэкспрессируются в β-клетках ПЖЖ мышей. В связи с этим улучшение метаболизма глюкозы при обработке васпином может опосредовать увеличение уровня инсулина в плазме [55].

Наряду с вышеприведёнными данными изучали взаимодействие между васпином и лептином в отношении регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального каскада при МС. Было показано, что дозозависимое ингибирующее действие васпина за счёт усиления экспрессии генов лептиновых рецепторов под влиянием лептина, а также активация эNO-синтазы и увеличение секреции NO приводили к снижению воспаления в хондроцитах [56]. Эти результаты показали возможность взаимодействия между двумя адипокинами – васпином и лептином – на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный каскад. В то же время требуются дальнейшие исследования для объяснения этих многообещающих данных по действию васпина на метаболизм у человека.

Висфатин

Висфатин – полипептид с молекулярной массой 52 кДа, синтезируется в основном висцеральной жировой тканью и был открыт и назван так в 2005 г. Он относится как к воспалительным адипокинам, так и к инсулинчувствительным. Висфатин – это колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток (preB cell colony-enhancing factor), представляет собой многофункциональный белок, способный оказывать влияние и как сигнальная молекула, и как фермент – никотинамидфосфорибозилтрансфераза. К сожалению, ещё не обнаружен специфический рецептор для висфатина, но в некоторых работах показано, что висфатин подобно инсулину *in vitro* увеличивает поглощение глюкозы адипоцитами и миоцитами, усиливает дифференцировку адипоцитов, подавляет освобождение глюкозы из гепатоцитов. Инсулиноподобные эффекты висфатина наблюдаются при фосфорилировании ИРС-1 и ИРС-2 (рис. 2 (Г); табл. 2). Любопытно, что висфатин подобно инсулину имеет сродство к рецептору инсулина, но по сравнению с инсулином он взаимодействует иначе с инсулиновым рецептором [57]. Интересно, что уровень висфатина в плазме увеличен при МС и СД2, в то время как уровень тощакового висфатина имеет тенденцию к снижению при сахарном диабете 1-го типа (СД1) [58, 59]. Ещё было показано, что уровень висфатина в плазме увеличивается при прогрессивном нарушении функции β-клеток ПЖЖ при СД2. Механизмы улучшения инсулинового сигналинга с участием висфатина ещё точно не установлены, однако уже показано участие его в стимуляции ФИ3К/Akt каскада (рис. 2 (Г)) и активации МАР-киназных ERK-зависимых путей, активируемых эндотелиальным фактором роста сосудов [60]. На клетках эндотелия человека показано, что функционирование ФИ-3-К/Akt сигнального пути приводит к увеличению экспрессии и активности эндотелиальной NO синтазы, увеличению образования NO и далее к увеличению синтеза и освобождения фактора клеточного роста эндотелиальных сосудов [59, 60]. Кроме того, этот путь вызывает пролиферацию эндотелия с участием ФИ-3-К и МАРК. Следует подчеркнуть, что эNO-синтаза играет критическую роль в сохранении сосудистого гомеостаза, поддерживая антивоспалительные и антитромботические эффекты, активно улучшая эндотелиальное восстановление, регенерацию и постнатальную нейроваскулизацию [60]. Обнаружено, что висфатин непосредственно увеличивает экспрессию и уровень белка эNO-синтазы с участием механизма, который служит фактором, регулирующим функции эндотелиальных клеток, как в венах человека, так и в эндотелии коронарных артерий. Можно считать, что биодоступность эNO-синтазы регулируется по крайней мере тремя различными механизмами: транскрипционным увеличением экспрессии эNO-синтазы, посттранскрипционной стимуляцией активности эNO-синтазы и снижением уровня АФК, опосредуемых распадом NO [58, 59]. Показано, что висфатин оказывает влияние на синтез NO в эндотелии, увеличивая стабильность синтеза мРНК эNO-синтазы и стимулируя посттранскрипционную мРНК эNO-синтазы. Учитывая, что фосфорилирование по Ser-1177 эNO-синтазы с участием Akt является критическим фактором активации этой синтазы, авторы ясно продемонстрировали, что висфатин активирует Akt-киназу, что ведёт к посттранскрипционной активации эNO-синтазы через фосфорилирование её по Ser-1177 (рис. 2 (Г); табл. 2) [60]. Оценивая роль ФИ-3-К-пути, который играет важную роль в регуляции активности эNO-синтазы при действии Akt, было показано, что ингибирование ФИ-3-К под влиянием LY-294002 приводило к подавлению фосфорилирования и снижению активации Akt с участием висфатина, что свидетельствовало об активации ФИ-3-К/Akt-каскада с участием висфатина (рис. 2 (Г)). Авторы продемонстрировали и более проксимальные сигнальные события: было показано, что в этом процессе участвует src-семейство тирозиновых киназ при действии висфатина. Известно, что МАРК также участвуют в регуляции эNO-синтазы наряду с активацией или в дополнение к ФИ-3-К/Akt-активации. Висфатин стимулировал фосфорилирование ERK1/2 и src-киназ как активаторов МАРК. Кроме того, активация МАРК важна и для фосфорилирования с участием висфатина Akt и эNO-синтазы. Akt и МАРК играют важную роль в регенерации и репарации эндотелия. Эти результаты показывают, что висфатин может модулировать биоприспособленность эNO-синтазы двумя путями и благоприятствовать ангиогенезу *ex vivo* и *in vivo* [60].

В дополнение к вышеприведённым функциям висфатин имеет ещё и адипокиновую функцию, поскольку, попадая в кровяное русло, он способен модулировать чувствительность к инсулину. Следует отметить, что этот эффект довольно противоречив: предполагается, что внеклеточный висфатин не имеет прямого инсулин мимикрирующего эффекта. Этот висфатин может регулировать секрецию инсулина в β-клетках ПЖЖ при модулировании NAD биосинтетической активности [58, 60].

Таким образом, современные исследования приписывают висфатину двойственную роль как внутриклеточного, так и внеклеточного регулятора сосудистой функ-

ции. Действительно он распространяет своё действие на период жизни гладкомышечных клеток. Кроме того, висфатин NAD-зависимым образом способствует достижению созревания фенотипа гладкомышечных клеток в качестве важной ступени в окончательном восстановлении пораженных артерий. Согласно данным, висфатин может быть благоприятным фактором в восстановлении гладкомышечных клеток и служить ограничителем отклонения от нормы при сосудистом ремоделировании. Однако всё же существует мало исследований, оценивающих роль висфатина в функционировании клеток эндотелия и полагающих, что он может действовать, улучшая функции эндотелия и поддерживая ангиогенез [59, 60].

Суммируя представленные данные, можно сказать, что нарушения функциональной активности висфатиновой системы приводят к разным патологиям, связанным с усилением воспалительных процессов, а именно к МС, разным формам артритов, а также ССЗ (инфаркт миокарда и атеросклероз), метаболическим и эндокринным заболеваниям (ожирение, МС и СД2). В условиях МС или ожирения уровень висфатина в крови устойчиво повышен, что зависит от продолжительности и тяжести МС, а также определяется гендерными различиями и возрастом больных. Можно предположить, что это увеличение уровня висфатина может носить в какой-то мере полезный адаптирующий или нейтрализующий характер, что показано на моделях животных с воспалением, МС и развитием атеросклероза [60].

Апелин

Апелин в современной литературе относится к инсулинчувствительным белкам. В геноме человека апелин кодируется геном APLN в хромосоме Xq 25–26 и экспрессируется в виде препроапелина (77 аминокислотных остатков (АКО)). Далее он подвергается сайт-специфическому гидролизу, давая несколько биологически активных форм апелина: апелин-36 – последовательность 42–77 АКО препроапелина; апелин-17 – 61–77 АКО препроапелина; апелин-13 – 65–77 АКО препроапелина, его производное – пироглутаминил-апелин-13. Две последние формы обладают более высокой биологической активностью [18]. У человека в крови уровень пироглутаминил-апелина-13 колеблется в диапазоне от 7,7 до 23,3 пг/мл. Наиболее высокая экспрессия гена APLN в виде препроапелина выявлена в адипоцитах, но также наблюдается и в целом ряде других тканей [61]. Увеличение экспрессии жировой тканью мРНК препроапелина вызывают инсулин, гормон роста и TNF-α. Рецептор APJ относится к рецепторам серпантинного типа, и функционально сопряжён с гетеротримерными ГТФ-связывающими белками ингибирующего типа (G-белками) [62, 63]. Рецептор специфически взаимодействует с активными формами апелина, содержащими функционально активный С-концевой фрагмент молекулы. Рецептор затем способен функционально взаимодействовать с G-белками ингибирующего типа, что запускает несколько внутриклеточных сигнальных каскадов [61]. Следует отметить, что при ожирении и МС в белой ЖТ уровни экспрессии мРНК препроапелина и рецептора APJ значительно возрастают по сравнению с контролем и при патологических формах ожирения в 4 раза превышают его значения в контрольной группе [61, 62]. Сигнальная система, регулируемая апелином, играет важную роль в регуляции функций многих органов (табл. 3) и особенно функций сердечно-сосудистой системы, контролируя артериальное давление, скорость кровотока, а также участвует в процессах регенерации миокарда при развитии МС и ССЗ (табл. 2; рис. 1 (Г)) [63].

Воздействуя на клетки эндотелия сосудов, апелин вызывает их расслабление через увеличение активности эNO-синтазы и уровня оксида азота и активации NO-сигнальных путей, а также повышает сократимость миокарда [61]. Уровень апелина в крови пациентов с МС в значительной степени повышен, когда МС сопряжён с ожирением и инсулиновой резистентностью. Содержание апелина в крови натощак коррелировало с индексом инсулиновой резистентности, индексом массы тела, уровнями инсулина, триглицеридов и атерогенного холестерина, связанного с липопротеидами низкой плотности. Кроме того, в группе больных МС или СД2 увеличивался не только базальный уровень апелина, но также его концентрация, вызванная глюкозной нагрузкой при проведении глюкозотолерантного теста [63].

Установлено, что апелин осуществляет регуляторное влияние на три основных эффекторных фермента: фосфатидилинозитол-3-киназу, аденилатциклазу, ERK1/2. Способность апелина активировать ФИ-3-К и далее Akt играет важную роль в регуляции ими дифференцировки клеток и активности в них про- и антиапоптотических факторов выживаемости клеток [63]. Апелин-13 регулирует функциональную активность АМФК в нейронах и ослабляет процесс апоптоза нервных клеток в условиях ишемии головного мозга, что демонстрирует повышение

Таблица 3

Регуляторные эффекты апелина в разных тканях

Table 3

Regulatory effects of apelin in different tissues

Ткань	Основные эффекты апелина
Мозг	Увеличение высвобождения адренокортикотропного гормона и вазопрессина
Сердце	Повышение сократительной активности миокарда, регуляция сердечного ритма, регенерация миокарда
Печень	Усиление Fas-индуцируемого апоптоза, увеличение риска развития фиброза печени, снижение регенерации гепатоцитов
Почки	Возрастание высвобождения кортикостероидов, снижение риска развития ишемии и поликистоза почек
Кровеносные сосуды	Стимуляция ангиогенеза, расслабление и расширение кровеносных сосудов
Жировая ткань	Увеличение захвата глюкозы и повышение чувствительности адипоцитов к инсулину
ПЖЖ	Снижение выхода инсулина и повышение высвобождения холецистокинина

выживаемости нейронов, то есть нейропротекторный эффект апелина с участием АМФК. Этот фермент – мишень для апелина в адипоцитах, так как у мышей, нокаутированных по апелиновому гену, обнаруживаются черты МС, а именно абдоминальное ожирение, повышение содержания свободных ЖК и гиперлептинемия, а введение апелина приводило к восстановлению этих показателей, что позволяет сделать вывод об участии сигнального каскада: апелин → рецептор APJ → Gi/o-белки → АМФК [63].

Лептин

Лептин был открыт в 1994 г. на заре изучения секреторной функции белой жировой ткани в качестве гормона ЖТ. Теперь его называют насыщающим гормоном, регулирующим энергетический гомеостаз, поддержание массы тела, скорость метаболизма, эндокринные оси и метаболизм глюкозы [64, 65]. Обнаружена важная роль этого гормона в его действии на гипоталамус. Лептин стимулирует синтез α-меланостимулирующего гормона, подавляющего аппетит, и ингибирует экспрессию орексигенного нейропептида Y [65–67].

Лептиновый рецептор кодируется единственным геном, и в результате альтернативного сплайсинга образуются шесть изоформ рецептора – от Ob-Ra до Ob-Rf. Все рецепторы имеют сходный внеклеточный домен, связывающий гормон, но их внутриклеточные домены отличаются по структуре и сигнальному потенциалу. Так, Ob-Rb, или «длинная» изоформа, содержит большой внутриклеточный домен, который способен сопрягаться с несколькими сигнальными путями. В частности, связывание лептина с его рецептором активирует различные внутриклеточные пути: янус-киназа 2 (JAK2), которая фосфорилирует белок, являющийся сигнальным переносчиком и активатором транскрипции 3 (STAT3), взаимодействует с субстратом инсулинового рецептора и фосфотидилинозитол-3-киназой, связывается с SH2-содержащей тирозинфосфатазой и далее с SHP2/MAPK, а также с АМФК (рис. 1 (Д); табл. 2) и ацетил-CoA карбоксилазой в ЦНС и периферических тканях, которые участвуют в анорексическом эффекте лептина [67, 68]. В то же время изоформы Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd and Ob-Rf являются «короткими» и не могут стимулировать JAK2/STAT-3 путь, но могут запускать другие сигнальные механизмы. Это каскады, в которых участвуют MAPK, ФИ-3-К/Akt, АМФК или ПКС. Кроме того, Ob-Re циркулирует в плазме в качестве растворимого лептинового рецептора, так как у него нет трансмембранного и внутриклеточного доменов, и регулирует время полужизни и удаление (распад) этих рецепторов [68]. Следует отметить, что у пациентов с ожирением содержание лептина в плазме заметно увеличивается, что определяется большим количеством ЖТ и лептиновой резистентностью гипоталамуса к анорегическим влияниям этого гормона. Таким образом, лептин нельзя использовать у больных с ожирением [69], а гиперлептинемия, наблюдаемая при ожирении и МС, может приводить к многим заболеваниям, включая ССЗ [69, 70].

При нормальных физиологических условиях лептин вызывает расслабление сосудов с участием эндотелия, стимулируя активность eNO-синтазы и образуя NO, а также эндотелиальный фактор поляризации. Лептин активирует эNO-синтазу через механизмы, включающие Akt, которые фосфорилируют эNO-синтазу по Ser-1177, увеличивая её активность [68]. NO-опосредуемый сосудорасслабляющий эффект ухудшается при патологии (ожирение или МС) [70]. Возникающая резистентность к влиянию лептина в отношении NO сопровождается хронической гиперлептиномией, возникающей при действии разных механизмов. Это может быть нарушение функции лептиновых рецепторов, увеличение концентрации циркулирующего С-реактивного пептида, усиление окислительного стресса и сверхэкспрессия супрессора цитокин сигналинга-3 [70, 71]. Однако при коротко продолжающемся ожирении ухудшение образования NO с участием лептина может быть компенсировано действием EDHF, но при продолжительном МС участие EDHF в действии лептина становится неэффективным [69].

Следует отметить, что лептин стимулирует как активность эNO-синтазы, так и эндотелин-1 у пациентов с пониженным весом, но не у больных с МС, отягчённым ожирением. Это свидетельствует о NO-зависимом сосудорасслабляющем влиянии лептина, но гиперлептинемия является сильным фактором риска при МС и ССЗ. Эти данные указывают на то, что лептин при нормальных физиологических условиях стимулирует как эндотелин-1, так и NO, циркулируя в крови. В то же время этот эффект отсутствует при гиперлептинемии у больных МС [69, 70]. В заключение можно утверждать, что при МС нарушается биологический баланс между этими двумя медиаторами, действующими в противоположных направлениях. Кроме того, в настоящем исследовании представлены доказательства о том, что у пациентов с гиперлептинемией и МС отсутствует сосудорасслабляющее действие лептина; это указывает на то, что лептиновая резистентность при ожирении не ограничивается контролем потребления пищи, а вовлечена в гемодинамическое влияние лептина [69].

У здоровых пациентов лептин вызывает сбалансированный эффект на контроль давления крови, модулируя вазоконстрикцию с участием симпатической системы. Происходит освобождение NO из эндотелия, а также ангиотензин II-зависимая вазоконстрикция [69]. Слой гладких мышц в сосуде является важной мишенью для действия лептина на сосуды. Этот адипокин снижает пассивный тонус стенки сосудов и ангиотензин II-зависимую вазоконстрикцию, действуя на гладкомышечные клетки сосудов. Показано, что лептин подавляет базальную пролиферацию гладкомышечных клеток аорты и ингибирует рост клеток, вызванный ангиотензинном II в гладкомышечных клетках, в которых активация рецепторов лептина сопряжена с NO-зависимой эндотелиальной авторегуляторной способностью. Лептин вызывает расслабление эндотелия при активации пути фосфорилирования эндотелиальной Akt и эNO-синтазы, но процесс не зависит от ФИ-3-К. Этот адипокин снижает пассивный тонус стенки сосудов и ангиотензин II-зависимую вазоконстрикцию, действуя за счёт активации иNO-синтазы с участием механизмов, включающих JAK2/STAT3 и ФИ-3-К/Akt пути в гладкомышечных стенках сосудов. Сравнения болезненных состояний с нормой показали, что гиперлептинемия, возникающая при ожирении, вызывает лептинрезистентные состояния. Поэтому гиперлептинемия при ожирении может усиливать компенсаторный механизм, увеличивая лептиновую резистентность. Таким образом, несмотря на высокий уровень циркулирующего лептина, сосудорасслаблящий эффект отсутствует. В этой связи наблюдается защитное влияние сигналинга лептина у здоровых людей, при ожирении возникает лептиновая резистентность, которая обращает этот баланс по направлению к атерогенетическому фенотипу [70].

Vecchione et al. было показано, что лептин усиливает фосфорилирование Akt по Ser-308 и затем увеличивает фосфорилирование и активность эNO-синтазы по Ser-1177 в эндотелии аорты человека и крысы. Кроме того, они продемонстрировали, что удаление внеклеточного кальция не влияло на активацию лептином эNO-синтазы. По мнению авторов, лептин стимулирует активацию эNO-синтазы как Ca^{2+}-кальмодулин-зависимым путём, так и кальмодулин-независимым каскадом и с участием ФИ-3-К/Akt. Активация эNO-синтазы увеличивает уровень NO, который диффундирует в гладкие мышцы капилляров, артериол и вен, что приводит к активации гуанилатциклазы и образованию цГМФ, что стимулирует цГМФ-ПК и расслабляет гладкие мышцы сосудов, увеличивая поток крови. Расслабление сосудов также приводит к освобождению АХ из парасимпатических терминалей, что активирует эNO-синтазу из эндотелия сосудов. NO расслабляет гладкие мышцы сосудов и модулирует функции многих органов. Поскольку NO очень быстро превращается в нитрат (NO_2) и нитрит (NO_3), которые проникают в кровяное русло и служат показателем образования оксила азота, их концентрация NO_3–NO_2 в плазме служит индексом суммы общего NO, образованного органами, включая мозг, ПЖЖ, сердце сосуды, почки, ЖТ и иммунные клетки [71].

В то же время следует отметить, что не все исследования подтверждают важную роль эNO-синтазы в этом эффекте лептина. К примеру, показано, что лептин не влиял на резистентность некоторых сосудов у крыс. Это позволяет предположить, что отсутствие данного эффекта не является результатом сбалансированной активации симпатической нервной системы и действия NO [72]. Точные причины этих различий пока не ясны. Возможно, лептин стимулирует в основном крупные сосуды, что приписывается общей резистентности сосудов. Негативные результаты *in vivo* исследований могут быть свидетелями быстрого устранения лептина при связывании с его растворимыми рецепторами. Следует отметить, что в большинстве работ, где наблюдали NO-миметическое влияние лептина? использовали высокие концентрации гормона [69, 71, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная проблема для здоровья человека в последние десятилетия – драматически нарастающее ожирение населения и связанные с ним заболевания, к которым относятся метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Экспериментально показано, что при МС выявляется сочетание гиперфагии и жировой дисфункции, гипертонии и ССЗ или СД2. На основании этих данных в последнее время выдвигается концепция о том, что одним из механизмов, сопрягающих МС и ССЗ, является ненормальная секреция жировой тканью адипокинов, увеличение циркулирующих СЖК и накопление их в мышцах и печени, что вызывает атеросклероз. В настоящее время точно не известно, какие адипокины служат в качестве полезных маркеров МС. Исследования 12 адипоцитокинов как возможных маркеров МС показали, что адипонектин и кемерин продемонстрировали сильное взаимодействие с компонентами МС [79]. Среди адипокинов, сопряжённых с L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальным каскадом, согласно современной литературе, имеются как антивоспалительные (адипонектин, оментин, кемерин, програнулин), так и провоспалительные (висфатин, апелин, васпин) белки. Однако в последнее время стали также выделять адипокины, которые обозначают как инсулинчувствительные. Все рассматриваемые в этом обзоре адипокины, участвующие в регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального пути, можно, согласно литературным данным, отнести к инсулинчувствительным в той или иной мере. В то же время в числе инсулинчувствительных адипокинов можно также выделить белки, улучшающие инсулиновый сигналинг, к которым можно отнести адипонектин, адиполин, оментин и програнулин, в действии которых, наряду с другими, участвует L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. Кроме того, белая ЖТ производит адипокины, приводящие к инсулиновой резистентности и тормозящие действие инсулина. К таким адипокинам можно причислить васпин, висфатин, апелин, которые обладают воспалительными свойствами и также способны регулировать L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный каскад. Кроме того, имеются адипокины, занимающие промежуточное положение и способные как усиливать, так и ослаблять действие инсулина на разные ткани. Это лептин, в отношении которого нами приведены несколько противоречивые сведения, а также резистин, однако участие этого адипокина в регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнального пути не выявлено.

В настоящее время сложно выдвинуть предложения о практической значимости адипокинов в качестве маркеров МС, так как многие аспекты влияний адипокинов ещё требуют углубленных исследований. В то же время участие адипонектина, оментина и кемерина в регуляции L-аргинин-NO-синтаза-NO каскада при заболевании МС открывает определённые возможности для разработки новых подходов для коррекции нарушений, наблюдаемых при МС.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Госзадания № АААА-А18-118012290427-7.

Выражение признательности

Автор благодарит Шпакова Александра Олеговича за редактирование рукописи, Маслова Андрея Сергеевича – за помощь в оформлении схем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reaven GM. The metabolic syndrome: Time to get off the merry-go-round? *J Intern Med*. 2011; 269(2): 127-136. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x

2. Feldman RD, Anderson TJ, Touyz RM. Metabolic syndrome sinkholes: What to do when Occam's razor gets blunted. *Can J Cardiol*. 2015; 31(5): 601-604. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.035

3. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 399-404. doi: 10.1210/j.c.2006-0513

4. Assumpção CR, Brunini TMC, Matsuura C, Resende AC, Mendes-Ribeiro AC. Impact of the L-arginine-Nitric Oxide pathway and oxidative stress on the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Open Biochem J*. 2008; 2: 108-115. doi: 10.2174/1874091X00802010108

5. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(6): 295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005

6. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, et al. Metabolic syndrome and associated diseas-

es: from the bench to the clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233

7. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(8): 1771-1776. doi: 10.1161FATVBAHA.111.241869

8. Чистякова О.В., Сухов И.Б., Шпаков А.О. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018; 104(2): 138-155.

9. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 669-680. doi: 10.1160/TH13-01-0075

10. Atawia RT, Bunch KL, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. *Front Bioscience (Landmark Ed)*. 2019; 24: 890-934.

11. Santolini J. What does "NO-Synthase" stand for? *Front Bioscience (Landmark Ed)*. 2019; 24: 133-171.

12. Mónica FZ, Bian K, Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cGMP pathway. *Adv Pharmacol*. 2016; 77: 1-27. doi: 10.1016/bs.apha.2016.05.001

13. Lin X, Wang Q, Sun S, Xu G, Wu Q, Qi M, et al. Astragaloside IV promotes the eNOS/NO/cGMP pathway and improves left ventricular diastolic function in rats with metabolic syndrome. *J Int Med Res*. 2019; 48(1): 300060519826848. doi: 10.1177/0300060519826848

14. Lacza Z, Snipes JA, Zhang J, Horváth EM, Figueroa JP, Szabó C, et al. Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS or iNOS. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35(10): 1217-1228. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00510-0

15. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 45(4): 338-342. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003

16. Lira VA, Soltow QA, Long JH, Betters JL, Sellman JE, Criswell DS. Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle. *Am. J Physiol*. 2007; 293(4): E1062-E1068. doi: 10.1152/ajpendo.00045.2007

17. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8(3): 264-280. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x

18. Шпаков А.О. *Адипокины и их роль в регуляции репродуктивных функций.* СПб.: Политех-Пресс; 2018.

19. Roy V, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of metabolic syndrome. *Circulation J*. 2004; 68(11): 975-981. doi: 10.1253/circ.j.68.975

20. Liu GZ, Liang B, Lau WB, Wang Y, Zhao J, Li R, et al. High glucose/High Lipids impair vascular adiponectin function via inhibition of caveolin-1/AdipoR1 signalsome formation. *Free Radic Biol Med*. 2015; 89: 473-485. doi: 10.1016/j.freeradbiolmed.2015.09.005

21. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423(6941): 762-769. doi: 10.1038/nature01705

22. Engin A. Adiponectin-resistance in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017. 960: 415-441. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_18

23. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018; 8(3): 1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046

24. Gradinaru D, Margina D, Borsa C, Ionescu C, Ilie M, Costache M, et al. Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(4): 621–629. doi: 10.1007/s40520-016-0629-z

25. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8: 101-109. doi: 10.1093/jmcb/mjwo14

26. Wang ZV, Cherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cel Biol*. 2016; 8: 93-100. doi: 10.1093/jmcb/mjwo11

27. Si Y, Fan W, Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(6): 22. doi: 10.1007/s11883-020-00840-0

28. Fadaei R, Moradi N, Kazemi T, Chamani E, Azdaki N, Moezibady SA, et al. Decreased serum levels of CTRP12/adipolin in patients with coronary artery disease in relation to inflammatory cytokines and insulin resistance. *Cytokine*. 2019; 113: 326-331. doi: 10.1016/jcito2018.09.019

29. Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Higuchi A, Maruyama S, et al. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *J Biol Chem*. 2011. 286: 34552-34558. doi: 10.1074/jbc.M111.277319

30. Tan BK, Chen J, Hu J, Amar O, Mattu HS, Ramanjaneya M, et al. Circulatory changes of the novel adipokine adipolin/CTRP12 in response to metformin treatment and an oral glucose challenge in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81: 841-846. doi: 10.1111/cen.12438

31. Knights AJ, Funnell APW, Pearson RCM, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action. A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014; 3(2): 88-96. doi: 10.4161/adip.27552

32. Tan BK, Lewandowski KC, O'Hare JP, Randeva HS. Insulin regulates the novel adipokine adipolin/CTRP12: in vivo and ex vivo effects. *J Endocrinol*. 2014; 221(1): 111-119. doi: 10.1530/JOE-13-0537

33. Tan BK, Chen J, Adya R, Ramanjaneya M, Patel V, Randeva HS. Metformin increases the novel adipokine adipolin/CTRP12: Role of the AMPK pathway. *J Endocrinol*. 2013; 219: 101-108. doi: 10.1530/JOE-13-0277

34. Enomoto T, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Kataoka Y, Uemura Y, et al. Regulation of adipolin/CTRP12 cleavage by obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 428: 155-159. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.10.031

35. Bell-Anderson KS, Funnell AP, Williams H, Mat Jusoh H, Scully T, Lim WF, et al. Loss of Krüppel-like factor 3 (KLF3/BKLF) leads to upregulation of the insulin-sensitizing factor adipolin (FAM132A/CTRP12/C1qdc2). *Diabetes*. 2013; 62: 2728-2737. doi: 10.2337/db12-1745

36. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez JA, et al. Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): E1770. doi: 10.3390/ijms18081770

37. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr Physiol*. 2017; 7(3): 765-781. doi: 10.1002/cphy.c160043

38. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2012; 287(1): 408-417. doi: 10.1074/jbc.M111.261818

39. Qi D, Tang X, He J, Wang D, Zhao Y, Deng W, et al. Omentin protects against LPS-induced ARDS through suppressing pulmonary inflammation and promoting endothelial barrier via an Akt/eNOS-dependent mechanism. *Cell Death Dis*. 2016; 7(9): e2360. doi: 10.1038/cddis.2016.265

40. Alyahya AM, Al-Masri A, Hersi A, El Eter E, Husain S, Lateef R, et al. The effects of progranulin in a rat model of acute myocardial ischemia/reperfusion are mediated by activation of the P13K/Akt signaling pathway. *Med Sci Monit Basic Res.* 2019; 25: 229-237. doi: 10.12659/MSMBR.916258

41. Hwang HJ, Jung TW, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, et al. Progranulin protects vascular endothelium against atherosclerotic inflammatory reaction via Akt/eNOS and nuclear factor-κB pathways. *PLoS One*. 2013; 8(9): e76679. doi: 10.1371/journal.pone.007679

42. Korolczuk A, Bełtowski J. Progranulin, a new adipokine at the crossroads of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia and hypertension. *Nurr Pharm Des*. 2017; 23(10): 1533-1539. doi: 10.2174/1381612823666170124142 4

43. Townley RA, Boeve BF, Eduardo E, Benarroch EE. Progranulin. Functions and neurologic correlations. *Neurology*. 2018; 90(3): 118-125. doi: 10.1212/WNL0000000000004840

44. De Henau O, Degroot G-N, Imbault V, Robert V, De Poorter C, McHeik S, et al. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One*. 2016; 11: e0164179. doi: 10.1371/journal.pone.0164179

45. Carracedo M, Witasp A, Qureshi AR, Laguna-Fernandez A, Brismar T, Stenvinkel P, et al. Chemerin inhibits vascular calcification through ChemR23 and is associated with lower coronary calcium in chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2019; 286(4): 449-457. doi: 10.1111/joim.12940

46. Li Y, Shi B, Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e113915. doi: 10.1371/journal.pone.0113915

47. Roguska J, Zubkiewicz-Kucharska A. Chemerin as an early marker of metabolic syndrome. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018; 24(1): 45-51. doi: 10.18544/PEDM-24.01.0102

48. Neves KB, Nguyen Dinh CA, Alves-Lopes R, Harvey KY, Costa RMD, Lobato NS, et al. Chemerin receptor blockade improves vascular function in diabetic obese mice via redox-sensitive and Akt-dependent pathways. *Am J Physiol*. 2018; 315(6): 1851-1860. doi: 10.1152/ajpheart.00285.2018

49. Kaur J, Mattu HS, Chatha K, Randeva HS. Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2018; 110: 1-6. doi: 10.1016/j.vph.2018.06.018

50. Kutlay Ö, Kaygısız Z, Kaygısız B. The effect of chemerin on cardiac parameters and gene expressions in isolated perfused rat heart. *Balkan Med J*. 2019; 36(1): 43-48. doi: 10.4274balkanmedj.2017.1787

51. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci*. 2014; 20(5): 299-306. doi: 10.1002/psc.2621

52. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Dupont J, Rak A. Role of vaspin in porcine ovary: effect on signaling pathways and steroid synthesis via GRP78 receptor and protein kinase A. *Biol Reprod*. 2020. 102(6): 1290-1305. doi: 10.1093biolreioaa027

53. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Tr Pharmacol Sci*. 2015; 36(7): 461-470. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014

54. Mihanfar A, Rahmati-Yamchi M, Mota A, Abediazar S, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Zarghami N. Serum levels of vaspin and its correlation with nitric oxide in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2018; 14(2): 162-167. doi: 10.2174/1573399813666170530103216

55. Heiker JT, Klöting N, Kovacs P, Kuettner EB, Sträter N, Schultz S, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2013; 70(14): 2569-2583. doi: 10.10072Fs00018-013-1258-8

56. Bao JP, Xu LH, Ran JS, Xiong Y, Wu LD. Vaspin prevents leptin-induced inflammation and catabolism by inhibiting the activation of nuclear factor-κB in rat chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2017; 16(3): 2925-2930. doi: 10.3892/mmr.2017.6911

57. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708): 426-30. doi: 10.1126/science.1097243

58. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014: 343746. doi: 10.1155/2014/343746

59. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Nylec M, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2012; 8(2): 214-218. doi: 10.51114/aoms.2012.28547

60. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeva HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 2008; 78: 356-365. doi: 10.1093/cvr/cvm111

61. Gerbier R, Leroux V, Couvineau P, Alvear-Perez R, Maigret B, Llorens-Cortes C, et al. New structural insights into the apelin receptor: indentification of the key residues for apelin binding. *FASEB J*. 2015; 29(1): 314-322. doi: 10.1096/fj.14-256339

62. Kurowska P, Barbe A, Rozycka M, Chmielinska J, Dupont J, Rak A. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *Int J Endocrinol*. 2018: 9170480. doi: 10.1155/2018//9170480

63. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreased lipolis via Gq, Gi and AMPK-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 59-68. doi: 10.1210/en.2010-0576

64. DePaoli AM. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol*. 2014; 223(1): 71-81. doi: 10.12703/P6-73

65. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep*. 2014, 6: 73. doi: 10.1530/JOE-14-0258

66. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008, 70: 537-556. doi: 10.1111.1440-1681.2011.05623.x

67. Романова И.В., Деркач К.В., Морина А.Ю., Сухов И.Б., Кузнецова Л.А., Шпаков А.О. Изменение соотношения орексигенных и анорексигенных факторов в гипоталамусе крыс с ожирением, вызванным кафетерий-диетой. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018; 104(6): 724-730. doi: 10.7868/S0869813918-060163

68. Bełtowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharm Physiol*. 2012; 39(2): 168-178. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.08.003

69. Schinzari F, Tesauro M, Rovella V, Daniele ND, Mores N, Veneziani A, et al. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1235-1241. doi: 10.1210/jc.2012-3424

70. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, Higuera M, Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2664. doi: 10.3990/nu11112664

71. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes*. 2002; 51: 168-173. doi: 10.2337/diabetes.5.1.1.168

72. Mitchell JL, Morgan DA, Correia ML, Mark AL, Sivitz WI, Haynes WG. Does leptin stimulate nitric oxide to oppose the effects of sympathetic activation? *Hypertension*. 2001; 38: 1081-1086. doi: 10.1111.1440-1681.2011.05623.x

73. de Boer MP, Meijer RI, Richter EA, Nieuw Amerongen GP, Sipkema P, Poelgeest EM, et al. Globular adiponectin controls insulin-mediated vasoreactivity in muscle through AMPKα2. *Vascul Pharmacol*. 2016. 78: 24-35. doi: 10.1016/j.vph.2015.09.002

74. Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2015: 648239. doi: 10.1155/2015/648239

75. Grossini E, Farruggio S, Qoqaiche F, Raina G, Camillo L, Sigaudo L, et al. Monomeric adiponectin modulates nitric oxide release and calcium movements in porcine aortic endothelial cells in normal/high glucose conditions. *Life Sci*. 2016; 161: 1-9. doi: 10.1016/j.efs.2016.07.010

76. Xia N, Horke S, Habermeier A, Closs EI, Reifenberg G, Gericke A, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(1): 78-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306263

77. Zhao L, Fu Z, Wu J, Aylor KW, Barrett EJ, Cao W, et al. Globular adiponectin ameliorates metabolic insulin resistance via AMPK-mediated restoration of microvascular insulin responses. *J Physiol*. 2015; 593(17): 4067-4079. doi: 10.1113/JP270371

78. Brzoskwinia M, Pardyak L, Rak A, Kaminska A, Hejmej A, Marek S, et al. Flutamide alters the expression of chemerin, apelin, and vaspin and their respective receptors

in the testes of adult rats. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(12): 4439. doi: 10.3390ijms21124439

79. Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Wohland T, Schleinitz D, Fasshauer M, et al. Relationship between 12 adipocytokines and distinct components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(3): 1015-1023. doi: 10.1210/jc.2017-02085

REFERENCES

1. Reaven GM. The metabolic syndrome: Time to get off the merry-go-round? *J Intern Med*. 2011; 269(2): 127-136. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x

2. Feldman RD, Anderson TJ, Touyz RM. Metabolic syndrome sinkholes: What to do when Occam's razor gets blunted. *Can J Cardiol*. 2015; 31(5): 601-604. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.035

3. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 399-404. doi: 10.1210/j.c.2006-0513

4. Assumpção CR, Brunini TMC, Matsuura C, Resende AC, Mendes-Ribeiro AC. Impact of the L-arginine-Nitric Oxide pathway and oxidative stress on the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Open Biochem J*. 2008; 2: 108-115. doi: 10.2174/1874091X00802010108

5. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(6): 295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005

6. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, et al. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233

7. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(8): 1771-1776. doi: 10.1161FATVBAHA.111.241869

8. Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. Metabolic syndrome: A causal relationship between oxidative stress and chronic inflammation. *Russian Journal of Physiology*. 2018; 104(2): 138-155. (In Russ.)

9. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 669-680. doi: 10.1160/TH13-01-0075

10. Atawia RT, Bunch KL, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. *Front Bioscience (Landmark Ed)*. 2019; 24: 890-934.

11. Santolini J. What does "NO-Synthase" stand for? *Front Bioscience (Landmark Ed)*. 2019; 24: 133-171.

12. Mónica FZ, Bian K, Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cGMP pathway. *Adv Pharmacol*. 2016; 77: 1-27. doi: 10.1016/bs.apha.2016.05.001

13. Lin X, Wang Q, Sun S, Xu G, Wu Q, Qi M, et al. Astragaloside IV promotes the eNOS/NO/cGMP pathway and improves left ventricular diastolic function in rats with metabolic syndrome. *J Int Med Res*. 2019; 48(1): 300060519826848. doi: 10.1177/0300060519826848

14. Lacza Z, Snipes JA, Zhang J, Horváth EM, Figueroa JP, Szabó C, et al. Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS or iNOS. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35(10): 1217-1228. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00510-0

15. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 45(4): 338-342. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003

16. Lira VA, Soltow QA, Long JH, Betters JL, Sellman JE, Criswell DS. Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle. *Am. J Physiol*. 2007; 293(4): E1062-E1068. doi: 10.1152/ajpendo.00045.2007

17. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8(3): 264-280. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x

18. Shpakov AO. *Adipokines and their role in the regulation of reproductive functions.* Saint Petersburg: Politekh-Press; 2018. (In Russ.)

19. Roy V, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of metabolic syndrome. *Circulation J*. 2004; 68(11): 975-981. doi: 10.1253/circ.j.68.975

20. Liu GZ, Liang B, Lau WB, Wang Y, Zhao J, Li R, et al. High glucose/High Lipids impair vascular adiponectin function via inhibition of caveolin-1/AdipoR1 signalsome formation. *Free Radic Biol Med*. 2015; 89: 473-485. doi: 10.1016/j.freeradbiolmed.2015.09.005

21. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423(6941): 762-769. doi: 10.1038/nature01705

22. Engin A. Adiponectin-resistance in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017. 960: 415-441. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_18

23. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018; 8(3): 1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046

24. Gradinaru D, Margina D, Borsa C, Ionescu C, Ilie M, Costache M, et al. Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(4): 621–629. doi: 10.1007/s40520-016-0629-z

25. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8: 101-109. doi: 10.1093/jmcb/mjwo14

26. Wang ZV, Cherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cel Biol*. 2016; 8: 93-100. doi: 10.1093/jmcb/mjwo11

27. Si Y, Fan W, Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(6): 22. doi: 10.1007/s11883-020-00840-0

28. Fadaei R, Moradi N, Kazemi T, Chamani E, Azdaki N, Moezibady SA, et al. Decreased serum levels of CTRP12/adipolin in patients with coronary artery disease in relation to inflammatory cytokines and insulin resistance. *Cytokine*. 2019; 113: 326-331. doi: 10.1016/jcito2018.09.019

29. Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Higuchi A, Maruyama S, et al. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *J Biol Chem*. 2011. 286: 34552-34558. doi: 10.1074/jbc.M111.277319

30. Tan BK, Chen J, Hu J, Amar O, Mattu HS, Ramanjaneya M, et al. Circulatory changes of the novel adipokine adipolin/CTRP12 in response to metformin treatment and an oral glucose challenge in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81: 841-846. doi: 10.1111/cen.12438

31. Knights AJ, Funnell APW, Pearson RCM, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action. A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014; 3(2): 88-96. doi: 10.4161/adip.27552

32. Tan BK, Lewandowski KC, O'Hare JP, Randeva HS. Insulin regulates the novel adipokine adipolin/CTRP12: in vivo and ex vivo effects. *J Endocrinol*. 2014; 221(1): 111-119. doi: 10.1530/JOE-13-0537

33. Tan BK, Chen J, Adya R, Ramanjaneya M, Patel V, Randeva HS. Metformin increases the novel adipokine adipolin/CTRP12: Role of the AMPK pathway. *J Endocrinol*. 2013; 219: 101-108. doi: 10.1530/JOE-13-0277

34. Enomoto T, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Kataoka Y, Uemura Y, et al. Regulation of adipolin/CTRP12 cleavage by obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 428: 155-159. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.10.031

35. Bell-Anderson KS, Funnell AP, Williams H, Mat Jusoh H, Scully T, Lim WF, et al. Loss of Krüppel-like factor 3 (KLF3/BKLF) leads to upregulation of the insulin-sensitizing factor adipolin (FAM132A/CTRP12/C1qdc2). *Diabetes*. 2013; 62: 2728-2737. doi: 10.2337/db12-1745

36. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez JA, et al. Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): E1770. doi: 10.3390/ijms18081770

37. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr Physiol*. 2017; 7(3): 765-781. doi: 10.1002/cphy.c160043

38. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2012; 287(1): 408-417. doi: 10.1074/jbc.M111.261818

39. Qi D, Tang X, He J, Wang D, Zhao Y, Deng W, et al. Omentin protects against LPS-induced ARDS through suppressing pulmonary inflammation and promoting endothelial barrier via an Akt/eNOS-dependent mechanism. *Cell Death Dis*. 2016; 7(9): e2360. doi: 10.1038/cddis.2016.265

40. Alyahya AM, Al-Masri A, Hersi A, El Eter E, Husain S, Lateef R, et al. The effects of progranulin in a rat model of acute myocardial ischemia/reperfusion are mediated by activation of the P13K/Akt signaling pathway. *Med Sci Monit Basic Res.* 2019; 25: 229-237. doi: 10.12659/MSMBR.916258

41. Hwang HJ, Jung TW, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, et al. Progranulin protects vascular endothelium against atherosclerotic inflammatory reaction via Akt/eNOS and nuclear factor-κB pathways. *PLoS One*. 2013; 8(9): e76679. doi: 10.1371/journal.pone.007679

42. Korolczuk A, Bełtowski J. Progranulin, a new adipokine at the crossroads of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia and hypertension. *Nurr Pharm Des*. 2017; 23(10): 1533-1539. doi: 10.2174/1381612823666170124142 4

43. Townley RA, Boeve BF, Eduardo E, Benarroch EE. Progranulin. Functions and neurologic correlations. *Neurology*. 2018; 90(3): 118-125. doi: 10.1212/WNL0000000000004840

44. De Henau O, Degroot G-N, Imbault V, Robert V, De Poorter C, McHeik S, et al. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One*. 2016; 11: e0164179. doi: 10.1371/journal.pone.0164179

45. Carracedo M, Witasp A, Qureshi AR, Laguna-Fernandez A, Brismar T, Stenvinkel P, et al. Chemerin inhibits vascular calcification through ChemR23 and is associated with lower coronary calcium in chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2019; 286(4): 449-457. doi: 10.1111/joim.12940

46. Li Y, Shi B, Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e113915. doi: 10.1371/journal.pone.0113915

47. Roguska J, Zubkiewicz-Kucharska A. Chemerin as an early marker of metabolic syndrome. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018; 24(1): 45-51. doi: 10.18544/PEDM-24.01.0102

48. Neves KB, Nguyen Dinh CA, Alves-Lopes R, Harvey KY, Costa RMD, Lobato NS, et al. Chemerin receptor blockade improves vascular function in diabetic obese mice via redox-sensitive and Akt-dependent pathways. *Am J Physiol*. 2018; 315(6): 1851-1860. doi: 10.1152/ajpheart.00285.2018

49. Kaur J, Mattu HS, Chatha K, Randeva HS. Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2018; 110: 1-6. doi: 10.1016/j.vph.2018.06.018

50. Kutlay Ö, Kaygısız Z, Kaygısız B. The effect of chemerin on cardiac parameters and gene expressions in isolated perfused rat heart. *Balkan Med J*. 2019; 36(1): 43-48. doi: 10.4274balkanmedj.2017.1787

51. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci.* 2014; 20(5): 299-306. doi: 10.1002/psc.2621

52. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Dupont J, Rak A. Role of vaspin in porcine ovary: effect on signaling pathways and steroid synthesis via GRP78 receptor and protein kinase A. *Biol Reprod*. 2020. 102(6): 1290-1305. doi: 10.1093biolreioaa027

53. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Tr Pharmacol Sci*. 2015; 36(7): 461-470. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014

54. Mihanfar A, Rahmati-Yamchi M, Mota A, Abediazar S, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Zarghami N. Serum levels of vaspin and its correlation with nitric oxide in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2018; 14(2): 162-167. doi: 10.2174/1573399813666170530103216

55. Heiker JT, Klöting N, Kovacs P, Kuettner EB, Sträter N, Schultz S, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2013; 70(14): 2569-2583. doi: 10.10072Fs00018-013-1258-8

56. Bao JP, Xu LH, Ran JS, Xiong Y, Wu LD. Vaspin prevents leptin-induced inflammation and catabolism by inhibiting the activation of nuclear factor-κB in rat chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2017; 16(3): 2925-2930. doi: 10.3892/mmr.2017.6911

57. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708): 426-30. doi: 10.1126/science.1097243

58. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014: 343746. doi: 10.1155/2014/343746

59. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Nylec M, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2012; 8(2): 214-218. doi: 10.51114/aoms.2012.28547

60. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeva HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 2008; 78: 356-365. doi: 10.1093/cvr/cvm111

61. Gerbier R, Leroux V, Couvineau P, Alvear-Perez R, Maigret B, Llorens-Cortes C, et al. New structural insights into the apelin receptor: indentification of the key residues for apelin binding. *FASEB J.* 2015; 29(1): 314-322. doi: 10.1096/fj.14-256339

62. Kurowska P, Barbe A, Rozycka M, Chmielinska J, Dupont J, Rak A. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *Int J Endocrinol*. 2018: 9170480. doi: 10.1155/2018//9170480

63. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreased lipolis via Gq, Gi and AMPK-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 59-68. doi: 10.1210/en.2010-0576

64. DePaoli AM. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol*. 2014; 223(1): 71-81. doi: 10.12703/P6-73

65. Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep*. 2014, 6: 73. doi: 10.1530/JOE-14-0258

66. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008, 70: 537-556. doi: 10.1111.1440-1681.2011.05623.x

55. Romanova IV, Derkach KV, Morina AYu, Sukhov IB, Kuznetsova LA, Shpakov AO. Changes in the ratio of orexigenic and anorexigenic factors in the hypothalamus of obese rats caused by the cafeteria diet. *Russian Journal of Physiology*. 2018; 104(6): 724-730. (In Russ.). doi: 10.7868/S0869813918-060163

68. Bełtowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharm Physiol*. 2012; 39(2): 168-178. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.08.003

69. Schinzari F, Tesauro M, Rovella V, Daniele ND, Mores N, Veneziani A, et al. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1235-1241. doi: 10.1210/jc.2012-3424

70. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, Higuera M, Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2664. doi: 10.3990/nu11112664

71. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes.* 2002; 51: 168-173. doi: 10.2337/diabetes.5.1.1.168

72. Mitchell JL, Morgan DA, Correia ML, Mark AL, Sivitz WI, Haynes WG. Does leptin stimulate nitric oxide to oppose the effects

of sympathetic activation? *Hypertension*. 2001; 38: 1081-1086. doi: 10.1111.1440-1681.2011.05623.x

73. de Boer MP, Meijer RI, Richter EA, Nieuw Amerongen GP, Sipkema P, Poelgeest EM, et al. Globular adiponectin controls insulin-mediated vasoreactivity in muscle through AMPKα2. *Vascul Pharmacol*. 2016. 78: 24-35. doi: 10.1016/j.vph.2015.09.002

74. Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2015: 648239. doi: 10.1155/2015/648239

75. Grossini E, Farruggio S, Qoqaiche F, Raina G, Camillo L, Sigaudo L, et al. Monomeric adiponectin modulates nitric oxide release and calcium movements in porcine aortic endothelial cells in normal/high glucose conditions. *Life Sci.* 2016; 161: 1-9. doi: 10.1016/j.efs.2016.07.010

76. Xia N, Horke S, Habermeier A, Closs EI, Reifenberg G, Gericke A, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(1): 78-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306263

77. Zhao L, Fu Z, Wu J, Aylor KW, Barrett EJ, Cao W, et al. Globular adiponectin ameliorates metabolic insulin resistance via AMPK-mediated restoration of microvascular insulin responses. *J Physiol.* 2015; 593(17): 4067-4079. doi: 10.1113/JP270371

78. Brzoskwinia M, Pardyak L, Rak A, Kaminska A, Hejmej A, Marek S, et al. Flutamide alters the expression of chemerin, apelin, and vaspin and their respective receptors in the testes of adult rats. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(12): 4439. doi: 10.3390ijms21124439

79. Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Wohland T, Schleinitz D, Fasshauer M, et al. Relationship between 12 adipocytokines and distinct components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(3): 1015-1023. doi: 10.1210/jc.2017-02085

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Akt – серин/треониновая протеинкиназа
AMPK – 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа
cFOS – транскрипционный фактор cFOS
c-JUN – транскрипционный фактор cJUN
ERK – протеинкиназа, активируемая внеклеточными сигналами, компонент MAPK
G-белки – ГТФ-связывающие белки
JNK – c-Jun N-концевая протеинкиназа, компонент МАПК
mTOR – протеинкиназный комплекс – мишень для рапамицина
p70S6K – рибосомальная S6-киназа
TNF – фактор некроза опухоли
АФК – активные формы кислорода
АХ – ацетилхолин
ЖК – жирные кислоты
ЖТ – жировая ткань
иNO-синтаза – индуцибельная NO-синтаза
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИРС-1/-2 – инсулинорецепторные субстраты-1 и -2
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МЕК – протеинкиназа митоген-активируемого протеинкиназного каскада, активирующая ERK
МС – метаболический синдром
нNO-синтаза – нейрональная NO-синтаза
ПЖЖ – поджелудочная железа
ПКА – протеинкинеаза А
ПКС – протеинкиназа С
СД1 – сахарный диабет 1-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФИ-3-К – фосфатидилинозитол-3-киназа
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
эNO-синтаза – эндотелиальная NO-синтаза

Сведения об авторе

Кузнецова Людмила Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, e-mail: praskovia1231@mail.ru

Information about the author

Lyudmila A. Kuznetsova – Dr. Sc. (Biol), Leading Research Officer at the Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry

Статья поступила: 19.03.2021. Статья принята: 11.05.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.
Received: 19.03.2021. Accepted: 11.05.2021. Published: 15.06.2021.