

ОЖИРЕНИЕ И АТЕРОСКЛЕРОЗ: РОЛЬ АДИПОКИНОВ

ДЕНИСЕНКО А. Д.

Отдел биохимии,

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной
медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург

Денисенко А. Д. Ожирение и атеросклероз: роль адипокинов // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 45–49. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Обзор посвящен анализу данных о роли адипокинов в атерогенезе. Увеличение массы жировой ткани сопровождается развитием инсулинорезистентности, дислипотеинемии и гипертензии, мощным атерогенным фактором. Кроме того, в последние годы накоплены сведения о прямом воздействии ряда провоспалительных адипокинов, продукция которых резко увеличивается при ожирении, на клетки артериальной стенки (эндотелиальные и гладкомышечные клетки, макрофаги). Эти адипокины способствуют развитию дисфункции эндотелия и формированию атеросклеротических поражений.

Ключевые слова: жировая ткань, ожирение, адипокины, атеросклероз, инсулинорезистентность, воспаление.

Denisenko A. D. Obesity and atherosclerosis: role of adipokines // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 45–49. Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, St. Petersburg, 197376.

This review summarizes the experimental and clinical data on the role of adipokines in atherogenesis. Excess body fat accompanies by insulin resistance, dislipoproteinemia and hypertension, promoting atherosclerosis lesions formation. Elevation plasma level of proinflammatory adipokines in obesity provide the conditions for their direct effect on arterial wall cells, such as endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages. In general, influence these adipokines leads to endothelial dysfunction and promotion of atherosclerosis lesions formation.

Key words: adipose tissue, obesity, adipokines, atherosclerosis, insulin resistance, inflammation.

Для корреспонденции: Денисенко А.Д., тел. 234-49-07, e: mail: add@iem.sp.ru

Жировая ткань является основным депо энергетически богатых жирных кислот у высших эукариотов и играет важную роль в балансе энергии. В последние 20 лет было установлено, что жировая ткань, кроме того, секретует в кровь целый ряд биологически активных веществ белковой природы, оказывающих влияние на многие функции организма. Несмотря на то, что большинство этих белков могут продуцироваться и другими тканями, их принято называть адипоцитокинами или адипокинами. Список секретируемых жировой тканью белков постоянно увеличивается и включает в себя к настоящему времени несколько десятков. Важно подчеркнуть, что образование и секреция большинства адипокинов существенно изменяется при увеличении или уменьшении массы жировой ткани. Концентрация в крови всех адипокинов увеличивается при ожирении и снижается при потере веса. Единственным известным в настоящее время исключением является адипонектин, содержание которого в циркуляции обратно связано с массой жировой ткани.

С некоторым упрощением все адипокины по биологическим эффектам можно разделить на следующие группы:

- 1) влияющие на гемодинамику (ангиотензиноген, NO, простагландины и др.);
- 2) влияющие на свертываемость крови (ингибитор-I активатора плазминогена, тканевой фактор свертываемости и др.);
- 3) влияющие на энергетический обмен (лептин, адипонектин, резистин и др.);
- 4) влияющие на воспалительные и иммунные процессы (фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и др.);
- 5) влияющие на размеры жирового депо и распределение жировой ткани по организму (фактор дифференцировки адипоцитов, адипсин, белок, стимулирующий ацилирование, липопротеиновая липаза и др.).

Вполне очевидно, что многие адипокины могут быть отнесены к нескольким группам.

Хорошо известно, что ожирение является одним из важных факторов риска развития атеросклероза и его клинических проявлений [15, 34]. В настоящее время влияние ожирения на формирование атеросклеротических поражений объясняется тем, что ожирение является главным компонентом мета-

болического синдрома и тесно связано с развитием инсулиновой резистентности, дислипидемией и гипертензией. А эти состояния, как известно, независимо от наличия ожирения, являются ведущими факторами риска развития атеросклероза.

Атеросклероз представляет собой хронический воспалительный процесс, развивающийся в ответ на накопление в интиме артерий липопротеинов. Дисфункция эндотелия является одним из самых ранних и центральных событий в патогенезе атеросклероза. Принято характеризовать эндотелиальную дисфункцию как дисбаланс между эндотелийзависимой вазоконстрикцией и вазодилатацией, а также между его про- и антитромбогенными свойствами [20]. К этому, по нашему мнению, необходимо отнести и очаговую активацию трансэндотелиального транспорта липопротеинов [1]. Причем дисфункция эндотелия проявляется в той или иной степени на самых разных стадиях развития атеросклеротических поражений, от липидных полосок до атером. Вместе с тем причины возникновения эндотелиальной дисфункции остаются мало изученными. В последние годы накапливается все больше данных, что адипокины могут прямо влиять на функциональное состояние эндотелиальных клеток.

С-реактивный белок (СРБ) давно рассматривается как один из факторов риска ИБС [33]. Кроме того, концентрация СРБ в крови существенно повышается при ожирении и прямо коррелирует с массой жировой ткани в организме [43]. Соответственно, снижение веса тела в результате диетических или хирургических мероприятий приводило к снижению уровня СРБ в крови [11]. СРБ является не просто маркером воспаления. В последние годы накапливается все больше данных о прямом участии СРБ в атерогенезе. Так, СРБ индуцирует экспрессию адгезионных молекул VCAM-1, ICAM-1 и селектина, а также моноцитарного хемоаттрактанта MCP-1 в эндотелиальных клетках, что способствует накоплению мононуклеаров в интиме сосудистой стенки [31]. Кроме того, СРБ увеличивает секрецию эндотелиальными клетками интерлейкина-6, эндотелина-1, мощного вазоконстриктора [39]. И, наконец, СРБ снижает базальную секрецию NO эндотелиоцитами, дестабилизируя мРНК NO-синтазы и уменьшая, таким образом, синтез фермента [41]. Помимо того, что NO является важным вазодиллятором, он также ингибирует ключевые процессы атерогенеза, такие, как адгезия моноцитов, агрегация тромбоцитов и пролиферация гладкомышечных клеток. Следовательно, при уменьшении продукции NO уменьшается и его антиатерогенное действие. Снижение продукции NO может также приводить к замедлению ангиогенеза, важного адаптивного процесса при хронической ишемии. Помимо того, СРБ повышает

экспрессию рецептора ангиотензина-1 в гладкомышечных клетках [46], а этот рецептор играет важную роль в индукции продукции активных форм кислорода, миграции и ремоделировании гладкомышечных клеток [24]. Интересно, что проатерогенные эффекты СРБ потенцируются гиперлипидемией [42]. Весьма важным фактом является реципрокность продукции СРБ и адипонектина в жировых клетках [29], и похоже, что именно адипонектин подавляет синтез СРБ адипоцитами. Во всяком случае, уровень мРНК в жировых клетках мышцей с нокаутом гена адипонектина был значительно выше, чем в контроле [29].

При рассмотрении возможной роли СРБ, как адипокина, в атерогенезе необходимо представлять себе вклад жировой ткани в циркулирующий пул этого белка. Способность адипоцитов продуцировать СРБ была обнаружена сравнительно недавно [21]. Уровень экспрессии мРНК этого белка в жировой ткани был существенно ниже, чем в печени, однако, принимая во внимание значительно большие размеры жировой ткани у человека, можно полагать, что вклад адипоцитов в циркулирующий пул СРБ может быть весьма существенным. Помимо этого, интерлейкин-6 (ИЛ-6), секретированный жировой тканью, может активировать синтез СРБ не только в адипоцитах, но и в печени. У здоровых лиц с нормальной массой тела около 30% циркулирующего ИЛ-6 продуцировано в жировой ткани [23], при ожирении эта цифра значительно увеличивается.

Основная функция лептина, продуцируемого только жировой тканью, – центральная регуляция массы тела. Лептин реализует свои эффекты через соответствующие рецепторы, расположенные в ЦНС, в частности в центре насыщения гипоталамуса. Активация лептиновых рецепторов в ЦНС приводит к снижению аппетита и усилению термогенеза, что способствует уменьшению массы тела [17]. Помимо этого, лептин оказывает паракринное действие на адипоциты.

Продукция лептина адипоцитами активируется ИЛ-6 и подавляется фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) [21].

Подобно СРБ, лептин активирует синтез эндотелина-1 и эндотелиальной NO-синтазы эндотелиальными клетками и способствует накоплению активированных форм кислорода [6, 32]. Лептин стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных [3] и гладкомышечных клеток [30], активируя, таким образом, ангиогенез [35]. Образование неинтимы после повреждения резко увеличивается под действием лептина за счет пролиферирующих гладкомышечных клеток, причем этот эффект опосредован сигнальным путем, отличным от такового обеспечивающим метаболические эффекты лептина [5]. И, наконец, лептин индуцирует экспрессию

МСР-1 в артериальных эндотелиальных клетках [47]. Лептин оказывает влияние и на макрофаги, стимулируя продукцию ими моноцитарного колонийстимулирующего фактора [22] и способствуя накоплению холестерина в этих клетках [26].

Помимо прямых проатерогенных эффектов на клетки артериальной стенки, лептин может и косвенно способствовать развитию атеросклероза и его осложнений, увеличивая симпатический тонус и повышая артериальное давление [10], а также активируя агрегацию тромбоцитов образование тромбов [18].

ФНО- α , провоспалительный цитокин, продуцируемый в больших количествах у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, способен не только инициировать, но и ускорять развитие атеросклеротических поражений. ФНО- α активирует транскрипционный фактор NF- κ B, который активирует экспрессию адгезионных молекул, ускоряет VCAM-1, ICAM-1 и селектина, а также моноцитарного хемоаттрактанта МСР-1 в артериальных эндотелиальных и в гладкомышечных клетках. Снижая биодоступность NO в эндотелиальных клетках, этот цитокин нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию и вызывает дисфункцию эндотелия [4, 45]. Функция эндотелиальных клеток нарушается и вследствие активации апоптоза под действием ФНО- α , а также повреждения эндотелиоцитов в результате дефосфорилирования протеинкиназы B или Akt [9, 14].

Резистин, недавно открытый адипокин, способен прямо индуцировать инсулинорезистентность в печени и мышцах. Концентрация резистина в крови возрастает при ожирении [36]. Подобно СРБ и лептину, резистин вызывает активацию синтеза эндотелина-1, а также адгезионной молекулы VCAM-1 и хемоаттрактанта МСР-1, усиливая дисфункцию эндотелия и способствуя поступлению мононуклеаров в интиму артерий [40]. Подавляя экспрессию фактора, связанного с рецептором ФНО- α (TRAF-3), мощного ингибитора вызванной лигандом CD-40 активации эндотелиальных клеток, резистин индуцирует и/или усиливает дисфункцию эндотелия. Помимо этого, резистин индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток, способствуя, таким образом, стенозу артерий, особенно выраженному при диабете [8].

Адипонектин стимулирует окисление жирных кислот и увеличивает чувствительность тканей к инсулину [48]. Продукция адипонектина значительно снижается при ожирении. Показано, что экспрессия адипонектина в адипоцитах подавляется глюкокортикоидами и ФНО- α и активируется инсулином и IGF-1 [44]. Адипонектин является единственным адипокином, концентрация которого снижается при ИБС независимо от возраста и массы тела [27], что позволило предположить, что этот белок обладает ан-

тиатерогенным действием. Впоследствии защитный эффект адипонектина в отношении развития экспериментального атеросклероза был продемонстрирован у мышей с дефицитом апо E [25]. По всей видимости, основной механизм антиатерогенного действия адипонектина связан с его способностью подавлять провоспалительные реакции эндотелиальных клеток в ответ на различные стимулы, угнетать пролиферацию гладкомышечных клеток и экспрессию VCAM-1 [27, 28]. Так, у мышей с дефицитом адипонектина в 2 раза ускорено образование неоинтимы в ответ на повреждение [19]. Помимо этого, адипонектин снижает экспрессию сквенджер-рецептора класса A и замедляет трансформацию макрофагов в пенные клетки [2].

Как уже упоминалось выше, жировая ткань продуцирует ангиотензиноген, который является предшественником проатерогенного белка ангиотензина-II. Последний активирует экспрессию в клетках артериальной стенки зависимых от NF- κ B генов, таких, как гены, кодирующие ICAM-1, VCAM-1, МСР-1 и макрофагальный колонийстимулирующий фактор [37]. Помимо этого, ангиотензин-1 способствует образованию свободных радикалов из NO, таким путем уменьшая биодоступность последнего и усугубляя дисфункцию эндотелия [38]. И наконец, повышение продукции ангиотензиногена жировой тканью связано с активацией ангиогенеза и развитием гипертензии, а оба эти состояния сопровождаются дисфункцией эндотелия.

Следует отметить, что и такие сопутствующие ожирению состояния, как инсулинорезистентность, дислиппротеинемия и гипертензия, характеризуются дисфункцией эндотелия.

Кроме того, нарушение ингибирующего действия инсулина на активность гормончувствительной липазы в жировой ткани вследствие инсулинорезистентности приводит к увеличению освобождения жирных кислот из адипоцитов. А повышение концентрации жирных кислот в крови ведет к увеличению продукции липопротеинов в печени и развитию дислиппротеинемии. Избыточное поступление жирных кислот индуцирует инсулинорезистентность в мышцах и печени, нарушает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также снижает биодоступность NO, угнетая активность NO-синтазы в эндотелиальных клетках и стимулируя продукцию кислородных радикалов НАДФН-оксидазой [16]. И хотя NO является мощным антиоксидантом, в присутствии супероксид аниона (O_2^-) он быстро окисляется до пероксинитрита ($ONOO^-$), который является мощным окислителем.

Повышение концентрации глюкозы вследствие развивающейся инсулинорезистентности может также индуцировать продукцию свободных ради-

калов эндотелиальными клетками и активировать в них NFκB и протеинкиназу C, что способствует нарушению функции эндотелия [7]. Помимо этого, гипергликемия активирует продукцию ряда адипокинов жировой тканью, включая проатерогенный PAI-1 [17].

Суммируя вышеприведенные сведения, можно заключить, что многие адипокины могут оказывать прямое влияние на состояние сосудистой стенки, независимо от их участия в формировании метаболического синдрома, и в первую очередь в развитии инсулинорезистентности, дислипидемии и гипертонии. Следовательно, эти сведения приоткрывают завесу, скрывающую молекулярно-клеточные механизмы, которые связывают увеличение массы жира в организме и формирование атеросклеротических поражений артерий и их клинических проявлений. Вместе с тем, очевидно, что остаются невыясненными еще очень многие стороны этой связи.

Литература

1. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. СПб.: Хрокус, 2006. 240 с.
2. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 1057–1063.
3. Artwohl M., Roden M., Holzenbein T. et al. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. Vol. 26. P. 577–580.
4. Bhagar K. and Vallance P. Inflammatory cytokines impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 3042–3047.
5. Bodary P.F., Shen Y., Ohman V. et al. Leptin regulates neointima formation after arterial injury through mechanisms independent of blood pressure and the leptin receptor/STAT3 signaling pathways involved in energy balance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 70–76.
6. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M. and Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells // *FASEB J.* 1999. Vol. 13. P. 1231–1238.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular biology of diabetic complications // *Nat. Med.* 2001. Vol. 414. P. 813–820.
8. Calabro P., Samudio I., Willerson J.T. and Yeh E.T. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 3335–3340.
9. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W. and McManus B.M. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001. Vol. 33. P. 1673–1690.
10. Cooke J.P. and Oka R.K. Does leptin cause vascular disease? // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 1904–1905.
11. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial // *JAMA*. 2003. Vol. 289. P. 1799–1804.
12. Havel P.J. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. Suppl. 1. P. S143–S151.
13. Heilbronn L.K., Noakes M. and Clifton P.M. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 968–970.
14. Hermann C., Assmus B., Urbich C. et al. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: a potent survival signaling cascade for endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 402–409.
15. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. and Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 1983. Vol. 67. P. 968–977.
16. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. P. 1939–1945.
17. Kohler H.P. and Grant P.J. Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1792–1801.
18. Konstantinides S., Schafer K., Koschnick S., and Loskutoff D.J. Leptin dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1533–1540.
19. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 25863–25866.
20. Lau D.C.W., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. H2031–H2041.
21. Lau D., Yan H., Abdel-Hafez M., Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. Vol. 26. P. S111.

22. Loffreda S., Yang S.Q. and Lin H.Z. Leptin regulates proinflammatory immune responses // *FASEB J.* 1998. Vol. 12. P. 57–65.
23. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 4196–4200.
24. Nickenig G. and Harrison D.G. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 393–396.
25. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 2767–2670.
26. O'Rourke L., Gronning L.M., Yeaman S.J. and Shepherd P.R. Glucosedependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 42557–42562.
27. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2473–2476.
28. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF κ B signaling through a cAMP-dependent pathway // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 1296–1301.
29. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 671–674.
30. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro // *Exp. Mol. Med.* 2001. Vol. 33. P. 95–102.
31. Pasceri V., Willerson J.T., and Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2165–2168.
32. Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro // *Circ. Res.* 2002. Vol. 90. P. 711–718.
33. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 363–369.
34. Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men // *Am. J. Epidemiol.* 1995. Vol. 141. P. 1117–1127.
35. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science.* 1998. Vol. 281. P. 1683–1386.
36. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature.* 2001. Vol. 409. P. 307–312.
37. Tham D.M., Martin-McNulty B., Wang Y.X. et al. Angiotensin II is associated with activation of NF- κ B-associated genes and downregulation of PPARs // *Physiol. Genomics.* 2002. Vol. 11. P. 21–30.
38. Verma S. and Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 546–549.
39. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1890–1896.
40. Verma S., Li S.H., Wang C.H. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 736–740.
41. Verma S., Wang C.H., Li S.H. et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 913–919.
42. Verma S., Wang C.H., Weisel R.D. et al. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2003. Vol. 35. P. 417–419.
43. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults // *JAMA.* 1999. Vol. 282. P. 2131–2135.
44. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. P. 697–738.
45. Wang P., Ba Z.F. and Chaudry I.H. Administration of tumor necrosis factor- α in vivo depresses endothelium-dependent relaxation // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1994. Vol. 266. P. H2535–H2541.
46. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 1783–1790.
47. Yamagishi S.I., Edelstein D., Du X.L. et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A // *J. Biol. Chem.* Vol. 276. P. 25096–25100.
48. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 941–946.