

ОБЗОР

УДК 616.1-092.12

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**Синякин И.А., Баталова Т.А.***ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск,
e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru*

Целью научного обзора было изучение взаимосвязи ожирения с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Жировая ткань выделяет адипокины, которые функционируют как медиаторы воспаления. Ожирение приводит к повышению уровня провоспалительных адипокинов и снижению уровня противовоспалительных адипокинов, тем самым способствуя патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний. Основными адипокинами, играющими ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, являются: лептин, грелин, адипонектин, оментин-1, остеопоинтин и висфатин. Лептин участвует в контроле массы тела, регулируя потребление пищи и расход энергии, и также регулирует нейроэндокринную функцию, включая репродукцию. У здорового человека лептин оказывает сбалансированное влияние на контроль артериального давления, модулируя симпатическую активность – зависимую вазоконстрикцию и эндотелиальное высвобождение оксида азота (NO), а также ангиотензин-II-зависимую вазоконстрикцию. Кроме того, было выяснено, что жировая ткань регулирует сосудистый тонус за счет высвобождения молекул с вазорелаксантами свойствами, таких как адипонектин, сероводород и метиловый эфир пальмитиновой кислоты. Также было установлено, что адипонектин синтезируется исключительно в жировой ткани и циркулирует в плазме в трех основных формах: низкомолекулярной, средномолекулярной и высокомолекулярной.

Ключевые слова: ожирение, адипокины, сердечно-сосудистые заболевания, лептин, артериальное давление

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ADIPOSE TISSUE ON THE FUNCTIONING OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM**Sinyakin I.A., Batalova T.A.***Amur State Medical Academy, Blagoveschensk, e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru*

The purpose of the scientific review was to study the relationship between obesity and the risk of developing cardiovascular diseases. As a result, it was found that adipose tissue secretes adipokines, which function as mediators of inflammation. Obesity leads to an increase in the level of Pro-inflammatory adipokines and a decrease in the level of anti-inflammatory adipocytes, thereby contributing to the pathogenesis of cardiovascular diseases. The main adipokines that play a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases are: leptin, ghrelin, adiponectin, omentin-1, osteopontin and visfatin. For example, leptin is involved in weight control, regulating food intake and energy expenditure, and also regulates neuroendocrine function, including reproduction. In a healthy person, leptin has a balanced effect on blood pressure control by modulating sympathetic activity-dependent vasoconstriction and endothelial release of nitric oxide (NO), as well as angiotensin II-dependent vasoconstriction. In addition, it was found that adipose tissue regulates vascular tone by releasing molecules with vasorelaxant properties, such as adiponectin, hydrogen sulfide, and palmitic acid methyl ester. It was also found that adiponectin is synthesized exclusively in adipose tissue and circulates in plasma in three main forms: low-molecular, medium-molecular and high-molecular.

Keywords: obesity, adipokines, cardiovascular diseases, leptin, blood pressure

В настоящее время ожирение является наиболее значимой и ключевой проблемой всей медицины, поскольку оно распространено как среди взрослых, так и в детской популяции [1, 2]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожирение – это «патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье» [3]. За последние 30 лет распространенность ожирения во всем мире возросла на 27,5% среди взрослых и на 47,1% среди детей [4].

Цель исследования: обзор отечественной и зарубежной литературы о влиянии жировой ткани на функционирование сердечно-сосудистой системы, ее роль в патогенезе этих заболеваний. Морфофункциональная характеристика клеток жировой

ткани. Влияние БАВ, которые выделяет жировая ткань, на организм человека.

Этиология

Самыми распространенными причинами, вызывающими ожирение, являются нарушение пищевого поведения, генетическая предрасположенность, гиподинамия, заболевания эндокринной системы, социальные и экономические аспекты жизни и быта населения. Ожирение является результатом сложных взаимосвязей между генетическими, социально-экономическими и культурными факторами [5]. Многими учеными доказана связь ожирения с недостаточностью холестериновой эстеразы в организме человека. Фермент холестеринвая эстераза (LIPA) участвует в гидролизе триглицери-

дов (ТГ) и холестерина эфиров (ХЭ), транспортируемых в лизосомы. Дефицит LPLA у человека вызывает два различных фенотипа, характеризующихся внутриклеточным накоплением триглицеридов и нарушениями в контроле продукции холестерина, а именно болезнь Вольмана и болезнь накопления [6]. Существует большое разнообразие генов, которые оказывают влияние на ожирение и избыточную массу тела. К таким генам относятся *PPARG*, *FABP2*, *ADRB2*, *ADRB3* [7]. Другим важным патогенетическим фактором развития ожирения считают низкую физическую активность и прогрессирующую гипокинезию во всех сферах жизни современного человека [8].

Ожирение является ключевым фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Накопленные данные в литературе свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания являются следствием дисфункции жировой ткани, которая способствует хроническому воспалительному процессу в организме [9]. Жировая ткань выделяет биологически активные вещества, называемые адипокинами, которые функционируют как медиаторы воспаления. Микроокружение жировой ткани влияет на секрецию адипокинов, оказывая действие на ткани и органы. Ожирение обычно приводит к повышению уровня провоспалительных адипокинов и снижению уровня противовоспалительных адипокинов, тем самым способствуя патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний. Продукты жировой ткани из различных жировых депо высвобождаются в кровоток и могут достигать отдаленных участков (например, сердца и артерий), где они оказывают свое биологическое воздействие эндокринным способом. Вместе с этим периваскулярная и эпикардиальная жировая ткань могут оказывать прямое воздействие на близлежащую сосудистую стенку или миокард через паракринное действие БАВ. Кроме того, жировые БАВ могут достигать просвета соседнего сосуда и транспортироваться по току крови, регулируя физиологию всего сосудистого русла так называемым «вазокринным» способом [10].

Расширение жировой ткани при ожирении влечет за собой некоторые морфологические изменения, гиперплазию и гипертрофию, которые в конечном итоге могут привести к дисфункции жировой ткани. Увеличение объема адипоцитов у пациентов с ожирением обусловлено переизбытком или малоподвижным образом жизни [11]. Также его увеличение связано с нарушением функции митохондрий и изменениями мембранных белков, с высокой гибелью

клеток и воспалением. Патологическое расширение жировой ткани при ожирении связано с повышенной инфильтрацией активированных макрофагов, нейтрофилов, пенистых клеток, провоспалительных Th1 и Th17 CD4, В-клеток, мастоцитов и дендритных клеток [12]. Жировая ткань регулирует сосудистый тонус в нормальных условиях за счет высвобождения молекул с вазорелаксантами свойствами, таких как адипонектин [13], сероводород [14] и метиловый эфир пальмитиновой кислоты [15]. Снижение продукции всех этих медиаторов при ожирении и инсулинорезистентности может способствовать развитию связанной с ожирением вазомоторной дисфункции [16]. Жировая ткань, расположенная в периваскулярном участке, изменяет местную продукцию ангиотензиногена, что имеет ключевое значение для постоянной регуляции артериального давления [17]. Повышенная активность НАДФН-оксидазы является мощным источником супероксидных радикалов, которые индуцируют сдвиг в сторону оксидативного стресса и увеличивают повреждение органов, зависящее от многих факторов риска [18]. В связи с этим активность некоторых изоформ НАДФН-оксидазы ингибируется антиоксидантами адипокинами, такими как адипонектин и оментин-1 [19]. Воспаление сосудов дополнительно стимулируется синтезом молекул адгезии эндотелиальных клеток, которые индуцируются адипокинами, такими как интерлейкин 32 (IL-32), висфатин, IL-1 β и фактор некроза опухоли (ФНО) [20, 21]. Некоторые адипокины, такие как остеоопонтин и лептин, известные как адипофиброкины, способствуют развитию фиброза сердца, увеличивая синтез внеклеточного матрикса в сердечных фибробластах [22].

Ожирение связано с изменением секреции адипокинов, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточным ожирением. Для целей нашего обзора мы сосредоточили свой выбор на основном адипокине и некоторых новых видах адипокинов, ассоциированных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Лептин участвует в контроле массы тела, регулируя потребление пищи и расход энергии [23] и, как ключевой гормон в энергетическом гомеостазе, также регулирует нейроэндокринную функцию, включая репродукцию. У здорового человека лептин оказывает сбалансированное влияние на контроль артериального давления, модулируя симпатическую вазоконстрикцию и эндотелиальное высвобождение оксида азота (NO), а также ангиотензин-II-зависимую

вазоконстрикцию [24, 25]. Слой гладкомышечных клеток представляет собой важную мишень для сосудистых эффектов лептина. Этот адипокин уменьшает пассивное напряжение стенки и индуцированную ангиотензин-II-зависимую вазоконстрикцию, действующую непосредственно на гладкие миоциты сосудов (VSMCs). Лептин ингибирует базальную пролиферацию аортальных VSMCs и ингибирует индуцированный ангиотензином II рост клеток VSMCs, в которых активация рецепторов лептина связана с оксидом азота (NO)-зависимой ауорегуляторной способностью эндотелия. Лептин индуцирует эндотелий-зависимую вазодилатацию, активируя PI3-киназно-независимый путь фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Этот адипокин уменьшает пассивное напряжение стенок и индуцированную ангиотензин-II-вазоконстрикцию путем регуляции синтазы оксида азота (iNOS) через механизмы, включающие пути JAK2/STAT3 и PI3K/Akt в VSMCs. Противоречивые эффекты на различные типы клеток были описаны при оценке физиологической роли лептина в норме и при развитии заболевания [26], так как ожирение стимулирует органоспецифическое состояние резистентности к лептину. Поэтому гиперлептинемия при ожирении может возникать как компенсаторный механизм для преодоления резистентности к лептину. В то время как эндотелиальная лептиновая сигнализация считается защитной от образования атеросклероза в здоровом организме, вызванная ожирением лептиновая резистентность может обратить этот баланс в сторону атерогенного эффекта. В клинических условиях, несмотря на ранее упомянутую функцию лептина, значимость гиперлептинемии как изолированного маркера сердечно-сосудистых заболеваний невелика [23] или даже отсутствует [27] в связи с имеющимися исследованиями. Ожирение – это сложное заболевание, влияющее на широкий спектр патогенетических механизмов, при котором только целостное лечение заболевания доказало свою эффективность. Следует отметить, что уровень лептина в крови снижается и его нормальное функционирование восстанавливается после бариатрической операции [28], что является хорошим методом в выборе лечения ожирения.

Адипонектин – это адипокин, синтезируемый почти исключительно в жировой ткани. Его можно найти в плазме в трех основных формах: низкомолекулярный, средномолекулярный и высокомолекулярный адипонектин. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину и оказыва-

ет противовоспалительное действие [29]. В клинической практике уровень адипонектина также положительно коррелирует с рецидивом ишемической болезни сердца и общей смертностью от ССЗ среди пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием [30].

Оментин в организме циркулирует в двух формах, известных как оментин-1 и оментин-2, причем первый является основной циркулирующей формой в крови. Оментин-1 в основном образуется в стромально-сосудистых клетках висцеральной жировой ткани, которая играет противовоспалительную, антиоксидантную роль [31]. При ожирении уровень оментина-1 в крови снижается и обратно коррелирует с ИМТ, окружностью талии и маркерами метаболического синдрома. Оментин-1 также понижен у пациентов с ишемической болезнью сердца. Во время диеты, обусловленной потерей веса, оментин-1 имеет тенденцию увеличиваться с течением времени, что еще больше усиливает патогенетическую связь между оментином и ожирением [32]. Кроме того, одно из исследований показало, что высокие уровни оментина в плазме крови были связаны с улучшением функции сердца после реперфузионной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Системное введение мышам человеческого оментина приводило к уменьшению размеров инфаркта миокарда и некрозу, что сопровождалось усиленным фосфорилированием АМФ-активированной протеинкиназы (АМПК) при ишемической болезни сердца [33].

Остеопонтин, так же как и адипонектин, является гликопротеидом, относящимся к классу матриксно-клеточных белков [34]. В жировой ткани остеопонтин секретируется адипоцитами и стромально-сосудистыми клетками (лимфоцитами, эндотелиальными клетками, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов и мезенхимальными стволовыми клетками). Синтез остеопонтина в макрофагах человека регулируется различными провоспалительными медиаторами: ФНО- α , ИЛ-6, которые, как известно, повышаются при ожирении, диабете 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях. Остеопонтин действует как провоспалительный цитокин, который является основным компонентом клеточно-опосредованного иммунитета, действуя как важная сигнальная молекула, обладающая способностью взаимодействовать с поверхностными рецепторами интегрин. Так, в ряде исследований было показано, что остеопонтин способен связываться с интегринными $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$ и $\alpha\beta 5$,

а также активировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем привлечения ряда цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-2; хемоаттрактантный моноцитарный протеин) и факторов роста (трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста) по механизму *up-regulation* [35].

Хотя механизмы действия остеопонтина, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пока не ясны, существуют возможные механизмы его регуляции. Одним из таких возможных механизмов является увеличение миграции эндотелиальных клеток через лиганд $\alpha\nu\beta_3$, повышающий риск развития атеросклероза. Другие возможные механизмы включают активацию макрофагов, которая влечет за собой кальцификацию и воспалительные процессы, связанные с ишемической болезнью сердца [36]. Остеопонтин также секретируется и высвобождается в кровотоке из клеток Купфера, макрофагов, звездчатых клеток и гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени. Таким образом, остеопонтин может также способствовать повышению риска кардиометаболических заболеваний, наблюдаемых при неалкогольной жировой болезни печени [37].

Висфатин – это адипоцитокин, секретируемый адипоцитами, макрофагами и воспаленной эндотелиальной тканью. Его уровень в крови повышен при ожирении, инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа. Висфатин действует как провоспалительный медиатор, обладая способностью индуцировать матриксную металлопротеиназу (ММП)-9 в моноцитах и эндотелиальных клетках человека, что играет важную роль в патогенезе сосудистого воспаления при ожирении и сахарном диабете 2 типа, а также приводит к нестабильности атеросклеротических бляшек. Высокие уровни висфатина коррелируют с повышенным риском неблагоприятных последствий у пациентов с инфарктом миокарда [38]. Можно предположить, что этот адипокин может способствовать воспалительному процессу и повышению риска сердечно-сосудистых событий. Уровень висфатина в плазме крови снижается после бариатрической операции, связанной с уменьшением веса [39].

Грелин был впервые описан как эндогенный лиганд для рецептора гормона роста, который является классической функцией, описанной для этого пептида. Несмотря на это, в течение последних двух десятилетий исследования функций грелина были в основном ограничены влиянием на аппетит, ожирение и метаболизм. Циркулирующий

грелин в крови находится в двух основных изоформах (а именно ацилированный и деацилированный грелин), которые проявляют противоположные эффекты на депонирование глюкозы из печени, вплоть до того, что некоторые авторы предложили рассматривать их как отдельные гормоны [40]. Количество информации в литературе подтверждает важную роль грелина в контроле сердечно-сосудистого гомеостаза через центральные и периферические механизмы. Существует множество механизмов, лежащих в основе действия грелина на ССС, опосредованных как прямыми, так и косвенными физиологическими действиями, включая повышение уровня гормона роста, улучшение энергетического баланса и прямое воздействие на клетки ССС, регуляцию активности вегетативной нервной системы. Грелин способен блокировать ренин-ангиотензиновую систему, уменьшая артериальное давление и тем самым понижая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение грелином снижает среднее артериальное давление и системное сопротивление сосудистого русла при хронической сердечной недостаточности без увеличения частоты сердечных сокращений, поскольку его введение снижает уровень норадреналина в плазме крови [41].

Как уже было сказано ранее, основными циркулирующими изоформами этого гормона являются ацилированный и деацилированный грелин. Ацилирование грелина в эндоплазматическом ретикулуме катализируется *o*-ацилтрансферазой грелина, которая в основном функционирует за счёт наличия питательных веществ, в частности среднецепочечных свободных жирных кислот. При патологических состояниях, таких как ожирение, печень реагирует на массивный приток липидов из крови, регулируя биосинтез липидов, как механизм защиты от токсичности свободных жирных кислот (FFA). Нарушенный поток увеличивает накопление триглицеридов в гепатоцитах, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени. Ацилированный грелин активирует аутофагию в гепатоцитах крыс, что способствует улучшению состояния неалкогольной жировой болезни печени [42].

С другой стороны, кардиомиоциты лишены механизма аутофагии из-за их ограниченной способности к делению. Миокард представляет собой депо грелина, и накопленные данные демонстрируют кардиопротекторные эффекты грелина, повышение сократительной способности миокарда, уменьшение сердечного фиброза, воспаление и апоптоз кардиомиоцитов, а также защи-

шая миокард от ишемии/реперфузионного повреждения. Во время острой сердечной ишемии (инфаркт), обе изоформы грелина, но в большей степени деацилгрелин, уменьшали размер инфаркта и сохраняли сердечную функцию, в частности, за счет активации аутофагии. Внутривентрикулярное введение деацилгрелина у тучных мышей защищает от диабетической кардиомиопатии с помощью путей *pro-survival* AMPK и ERK1/2. Кроме того, длительное внутривентрикулярное введение грелина улучшает аутофагию гладкомышечных клеток сосудов у крыс с кальцификацией сосудов. Грелин также минимизирует сердечную травму, индуцированную гипоксией, и уменьшает кальцификацию сосудов, активируя аутофагию через АМПК-зависимые механизмы [42]. Кроме того, введение грелина может защитить от ишемии и реперфузионного повреждения, ослабить постинфарктную желудочковую дисфункцию и ремоделирование, а также улучшить прогноз инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [43, 44].

Общий уровень грелина снижается после приема пищи и в условиях гиперкалорийной диеты. Гастрэктомия снижает уровень деацилгрелина, благодаря резекции дна желудка, которое является основным местом производства гормона. Этот эффект влечет за собой увеличение соотношения ацилированного/деацилированного грелина. Снижение деацилгрелина после рукавной резекции желудка способствует снижению липогенеза, тогда как повышенный уровень ацилированного грелина стимулирует активированное АМПК митохондриальное β -окисление и аутофагию. Эти результаты подтверждают представление о том, что обе изоформы грелина являются ключевыми элементами, участвующими в улучшении неалкогольной жировой болезни печени после бариатрической операции.

Выводы

Ключевым фактором, лежащим в основе этиопатогенеза ожирения, является дисфункция жировой ткани, характеризующаяся гипертрофией адипоцитов, острым воспалением, усилением фиброза и нарушением функции и структуры сосудов. Жировая ткань взаимодействует со многими органами, высвобождая провоспалительные и противовоспалительные биологически активные вещества, известные как адипокины. Изменение синтеза этих веществ играет решающую роль в нарушении гомеостаза всего организма, способствуя инициации и прогрессированию метаболических осложнений, вызванных ожирением. В то

время как этот обзор был посвящен некоторым основным адипокинам, многие другие факторы, такие как сывороточный амилоид А, кавеолин-1, факторы роста фибробластов, тенасцин, также в совокупности влияют на жировую ткань в целом, поэтому их роль также велика. Кроме того, необходимо учитывать интенсивное взаимодействие между жировой тканью и другими метаболически активными органами, такими как скелетные мышцы, миокард, сосудистые гладкомышечные клетки.

Учитывая рост распространенности ожирения в ближайшие десятилетия, более детальное изучение функций и механизмов влияния адипокинов на жировую ткань позволит лучше понять патогенез связанных с ожирением расстройств, а также найти более эффективные методы лечения ожирения и его осложнений.

Список литературы

1. Cherian A.T., Cherian S.S., Subbiah S. Prevalence of obesity and overweight in urban school children in Kerala, India. *Indian Pediatr.* 2012. Vol. 49(6). P. 475–477. DOI: 10.1007/s13312-012-0070-0.
2. Ying-Xiu Z., Shu-Rong W. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China, from 1985 to 2010. *J Public Health (Oxf).* 2012. Vol. 34(1). P. 131–137. DOI: 10.1093/pubmed/fdr053.
3. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO Technical report Series, 1997. 894 p.
4. Caroline M. Apovian. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am. J Manag Care.* 2016 Jun. 22(7 Suppl): s176–85.
5. Zhang Y.X., Wang S.R. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China. *Ann Hum Biol.* 2012. Vol. 39 (4). P. 290–296. DOI: 10.3109/03014460.2012.690888.
6. Guenard F., Houde A., Bouchard L., et al. Association of LIPA gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2012. Vol. 20(10). P. 2075–2082. DOI: 10.1038/oby.2012.52.
7. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьев О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13. № 2. С. 7–13. DOI: 10.14341/OMET201627-13.
8. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // Вестник РАМН. 2016. № 71(2). С. 154–159. DOI: 10.15690/vramn655.
9. José J. Fuster, Noriyuki Ouchi, Noyan Gokce, and Kenneth Walsh Originally published 27 May 2016 *Circulation Research.* 2016. Vol. 118. P. 1786–1807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
10. Oikonomou E.K., Antoniades C. The Role of Adipose Tissue in Cardiovascular Health and Disease. *Rev. Cardiol.* 2018. Vol. 16. P. 83–99.
11. Fruhbeck G., Mendez-Gimenez L., Fernandez-Formoso J.A., Fernandez S., Rodriguez A. Regulation of Adipocyte Lipolysis. *Nutr. Res. Rev.* 2014. Vol. 27. P. 63–93. [Electronic resource]. URL: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S095442241400002X (date of access: 15.11.2020).
12. Rodriguez A., Ezquerro S., Mendez-Gimenez L., Becerril S., Fruhbeck G., Fruhbeck G. Revisiting the Adipocyte: A Model for Integration of Cytokine Signaling in the Regulation of Energy Metabolism. *Am. J. Physiol. Metab.* 2015. Vol. 309. P. E691–E714.

13. Margaritis M., Antonopoulos A.S., Digby J., Lee R., Reilly S., Coutinho P., Shirodaria C., Sayeed R., Petrou M., De Silva R., et al. Interactions Between Vascular Wall and Perivascular Adipose Tissue Reveal Novel Roles for Adiponectin in the Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Function in Human Vessels. *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 2209–2221.
14. King A.L., Polhemus D.J., Bhushan S., Otsuka H., Kon-do K., Nicholson C.K., Bradley J.M., Islam K.N., Calvert J.W., Tao Y.-X., et al. Hydrogen Sulfide Cytoprotective Signaling is Endothelial Nitric Oxide Synthase-Nitric Oxide Dependent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. P. 3182–3187.
15. Lee Y.C., Chang H.H., Chiang C.L., Liu C.H., Yeh J.I., Chen M.F., Chen P.Y., Kuo J.S., Lee T.J. Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Methyl Palmitate in Vascular Tone Regulation and Pathogenesis of Hypertension. *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 1160–1171.
16. Xia N., Li H. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Obesity-Induced Vascular Dysfunction. *Br. J. Pharm.* 2017. Vol. 174. P. 3425–3442. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761903> (date of access: 15.11.2020).
17. Chang L., Xiong W., Zhao X., Fan Y., Guo Y., Garcia-Barrio M., Zhang J., Jiang Z., Lin J.D., Chen Y.E. Bmal1 in Perivascular Adipose Tissue Regulates Resting-Phase Blood Pressure Through Transcriptional Regulation of Angiotensinogen. *Circulation*. 2018. Vol. 138. P. 67–79.
18. Moreno M.U., San Jose G., Pejenaute A., Landecho M.F., Diez J., Beloqui O., Zalba G., Zalba G. Association of Phagocytic NADPH Oxidase Activity with Hypertensive Heart Disease: A Role for Cardiotrophin-1? Hypertension. 2014. Vol. 63. P. 468–474. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24324051> (date of access: 15.11.2020).
19. Margaritis M., Antonopoulos A.S., Digby J., Lee R., Reilly S., Coutinho P., Shirodaria C., Sayeed R., Petrou M., De Silva R., et al. Interactions Between Vascular Wall and Perivascular Adipose Tissue Reveal Novel Roles for Adiponectin in the Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Function in Human Vessels. *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 2209–2221.
20. Oikonomou E.K., Antoniadou C., Oikonomou D.E.K., Antoniadou D.C. Immunometabolic Regulation of Vascular Redox State: The Role of Adipose Tissue. *Antioxid. Redox. Signal.* 2018. Vol. 29. P. 313–336.
21. Unamuno X., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Becerri S., Fruhbeck G., Catalan V., Berrecl S. Adipokine Dysregulation and Adipose Tissue Inflammation in Human Obesity. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 48. e12997.
22. Sawaki D., Czibik G., Pini M., Ternacle J., Suffee N., Mercedes R., Marcelin G., Surenaud M., Marcos E., Gual P., et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production. *Circulation*. 2018. Vol. 138. P. 809–822.
23. Muruzabal F.J., Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Archanco M., Burrell M. Immunocytochemical Detection of Leptin in Non-Mammalian Vertebrate Stomach. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2002. Vol. 128. P. 149–152.
24. Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J., Catalan V., Fortuno A., Fruhbeck G. Leptin Inhibits the Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells Induced by Angiotensin II through Nitric Oxide-Dependent Mechanisms. *Mediat. Inflamm.* 2010. 2010, 105489.
25. Gomez-Ambrosi J., Salvador J., A Paramo J., Orbe J., De Irala J., Diez-Caballero A., Gil M.J., Cienfuegos A., Fruhbeck G. Involvement of Leptin in the Association between Percentage of Body Fat and Cardiovascular Risk Factors. *Clin. Biochem.* 2002. Vol. 35. P. 315–320.
26. Sweeney G. Cardiovascular Effects of Leptin. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. Vol. 7. P. 22–29. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949425> (date of access: 15.11.2020).
27. Martin S.S., Blaha M.J., Muse E.D., Qasim A.N., Reilly M.P., Blumenthal R.S., Allison M.A., Hughes A.M.J., McClelland R.L., Criqui M.H., et al. Leptin and Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239. P. 67–72. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574859> (date of access: 15.11.2020).
28. Dirksen C., Jørgensen N.B., Bojsen-Møller K.N., Jacobsen S.H., Hansen D.L., Worm D., Holst J.J., Madsbad S. Mechanisms of Improved Glycaemic Control after Roux-En-Y Gastric bypass. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. P. 1890–1901.
29. Huypens P.R. Leptin and Adiponectin Regulate Compensatory Beta Cell Growth in Accordance to Overweight. *Med. Hypotheses*. 2007. Vol. 68. P. 1134–1137.
30. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H.H. Adiponectin is Associated with Increased Mortality in Patients with Already Established Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolism*. 2014. Vol. 63. P. 1157–1166.
31. Moreno-Navarrete J.M., Catalan V., Ortega F., Gomez-Ambrosi J., Ricart W., Fruhbeck G., Fernandez-Real J.M. Circulating Omentin Concentration Increases after Weight Loss. *Nutr. Metab.* 2010. Vol. 7. P. 27. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380714> (date of access: 15.11.2020).
32. Liang W., Ye D.D. The Potential of Adipokines as Biomarkers and Therapeutic Agents for Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019. Vol. 48. P. 32–39.
33. Yoshiyuki K., Rei Shibata, Koji Ohashi Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Jun 24. Vol. 63(24). P. 2722–2733. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.032. Epub 2014 Apr 23.
34. Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multi-functional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009. Vol. 11 (3). P. 206–213.
35. Yan Y.P., Lang B.T., Vemuganti R., et al. Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage. *J. Neurochem.* 2009. Vol. 109 (6). P. 1624–1635.
36. İçer M.A., Gezmen-Karadag M. The Multiple Functions and Mechanisms of Osteopontin. *Clin. Biochem.* 2018. Vol. 59. P. 17–24.
37. Stefan N., Haring H.U., Cusi K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7. P. 313–324.
38. Hung W.C., Yu T.H., Hsu C.C., Lu L.F., Chung F.M., Tsai I.T., Wang C.P., Lee Y.J., Hwang J.Y., Lu Y.C. Plasma Visceratin Levels are Associated with Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Clin. Investig. Med.* 2015. Vol. 38. P. E100–E109. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026637> (date of access: 15.11.2020).
39. Arica P.C., Aydin S., Zengin U., Kocaeli A., Orhan A., Zengin K., Uzun H., Taskin M., Gelisgen R. The Effects on Obesity Related Peptides of Laparoscopic Gastric Band Applications in Morbidly Obese Patients. *J. Investig. Surg.* 2018. Vol. 31. P. 89–95. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635510> (date of access: 15.11.2020).
40. Gauna C., Delhanty P.J.D., Hoffman L.J., Janssen J.A.M.J.L., Broglio F., Ross R.J.M., Ghigo E., Van Der Lely A.J. Ghrelin Stimulates, Whereas Des-Octanoyl Ghrelin Inhibits, Glucose Output by Primary Hepatocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 1055–1060.
41. Nagaya N., Kojima M., Uematsu M., Yamagishi M., Hosoda H., Oya H., Hayashi Y., Kangawa K. Hemodynamic and Hormonal Effects of Human Ghrelin in Healthy Volunteers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. Vol. 280. P. R1483–R1487.
42. Ezquerro S., Fruhbeck G., Rodriguez A. Ghrelin and Autophagy. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017. Vol. 20. P. 402–408. [Electronic resource]. URL: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28590260> (date of access: 15.11.2020).
43. Ezquerro S., Mendez-Gimenez L., Becerri S., Moncada R., Valenti V., Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Fruhbeck G., Rodriguez A. Acylated and Desacyl Ghrelin are Associated with Hepatic Lipogenesis, β -Oxidation and Autophagy: Role in NAFLD Amelioration after Sleeve Gastrectomy in Obese Rats. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 39942.
44. Mao Y., Tokudome T., Otani K., Kishimoto I., Nakaniishi M., Hosoda H., Kangawa K., Miyazato M., Hosoda H., Nakanishi M., et al. Ghrelin Prevents Incidence of Malignant Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction through Vagal Afferent Nerves. *Endocrinology*. 2012. Vol. 153. P. 3426–3434.