

РОЛЬ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ (АДИПОНЕКТИН, ЛЕПТИН, ИНСУЛИН) В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

С.А. Сметнев, А.Н. Мешков*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной проблемой в мире и в России, в частности. Изучение причин возникновения и прогрессирования атеросклероза является критически важным моментом в борьбе с ССЗ. В последнее время все большее внимание привлекает жировая ткань, и те процессы, которые происходят в ней. Выявлена важная роль жировой ткани как иммунного и эндокринного органа, и её большое участие в развитии воспалительного процесса. Последний приводит к развитию начальных проявлений атеросклероза – предшественника многих метаболических нарушений и ССЗ. Особое значение имеют адипокины – пептидные регуляторные гормоны, являющиеся компонентами жировой ткани, и инсулин, в связи с его тесным взаимодействием с жировой тканью и, особенно, с адипонектином и лептином. Представлены современные данные о роли адипонектина, лептина и инсулина в патогенезе атеросклероза с целью выявления новых потенциальных мишеней для лечения атеросклероза среди пептидных гормонов.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, адипонектин, лептин, инсулин, сердечно-сосудистые заболевания, жировая ткань.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):522-528

The role of peptide hormones (adiponectin, leptin, insulin) in the pathogenesis of atherosclerosis

S.A. Smetnev, A.N. Meshkov*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Currently, cardiovascular diseases (CVD) remain the main problem in the world and in Russia in particular. The study of the causes and progression of atherosclerosis is a critical moment in the fight against CVD. Adipose tissue and processes that occur in it attracts attention in recent years. The important role of adipose tissue as an endocrine and immune organ is revealed as well as its participation in the development of the inflammatory process. This leads to the development of initial manifestations of atherosclerosis - a precursor of many metabolic disorders and CVD. Particular attention causes adipokines - regulatory peptide hormones in the adipose tissue, as well as insulin, due to its close relationship with the adipose tissue and especially with adiponectin and leptin. Recent data on the role of adiponectin, leptin and insulin in the pathogenesis of atherosclerosis in order to identify new potential targets among peptide hormones for the treatment of atherosclerosis are presented.

Key words: regulatory peptides, adiponectin, leptin, insulin, cardiovascular diseases, fatty tissue.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):522-528

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@lipidclinic.ru

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной медицинской проблемой в мире и в России, в частности. На глобальном уровне ССЗ являются и останутся по прогнозам лидирующей причиной смерти на следующие 20 лет [1]. Помимо высокой смертности для ССЗ характерно высокая заболеваемость наряду с инвалидизацией населения трудоспособного возраста, что наносит непоправимый ущерб экономике и социуму в современном мире [2, 3].

Показатели смертности в России от ССЗ – одни из самых высоких в мире. Их вклад в общую смертность составляет 57%. И около 40% людей в России умирают в трудоспособном возрасте от 25 до 64 лет [4]. При этом основной причиной смерти является атеросклероз и его осложнения – ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ), а также инсульт.

Сведения об авторах:

Сметнев Степан Александрович – кардиолог, аспирант лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., руководитель той же лаборатории

Возникновение и прогрессирование атеросклероза

Изучение основ, причин возникновения и прогрессирования атеросклероза остается критически важным моментом в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на длительную историю изучения атеросклероза и наличие множества теорий его происхождения, остается все еще много вопросов, связанных с его манифестацией, а также с определением компонентов, которые задействованы в его развитии [5, 6].

В последнее время все большее внимание привлекает жировая ткань и те процессы, которые происходят в ней. Выявлена важная роль жировой ткани, как иммунного и эндокринного органа, и её большое участие в развитии воспалительного процесса, приводящего к развитию начальных проявлений атеросклероза [7, 8]. При избыточном накоплении жировой ткани наблюдается целый ряд негативных эффектов: возникает инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) II типа, прогрессируют сердечно-сосудистые заболевания, иммунодефицит, а также другие патологические состояния. Жировая ткань имеет две широкие функции, такие как липогенез и липолиз. Однако обменные процессы в ней, дифференцируемые также в белую жи-

ровую ткань, регулируются посредством множества нервных импульсов и гуморальных реакций, а также различными биологическими веществами – адипокинами, которые включают в себя адипонектин (ADIPOQ), интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), резистин, васпин, висфатин и многие другие вещества, которые и составляют общую суть жировой ткани как эндокринного органа [8-9]. Адипокины являются регуляторными гормонами пептидной природы. Среди этого множества активных веществ особое внимание необходимо уделить адипонектину, лептину, а также инсулину. Последний по своей природе также является регуляторным гормоном пептидной природы, тесно связан с адипокинами и развитием инсулинорезистентности тканей, и, как следствие – с возникновением метаболических нарушений, ожирения, СД II типа и, атеросклероза [10]. В работе Wolk R. и соавт. показана роль лептина как предиктора будущих сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от сердечно-сосудистой патологии, ИМ, инсульт вне зависимости от других факторов риска, в том числе липидного статуса и уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с коронарным атеросклерозом, подтвержденным ангиографическим методом. В исследование были включены пациенты с показаниями к коронароангиографии (КАГ) (n=382). Продолжительность исследования составила 4 года. В ходе наблюдения комбинированная конечная точка произошла у 44 пациентов. В простой модели Кокса лептин был значимо связан ($p<0,001$) с комбинированной конечной точкой. Другими переменными, ассоциированными с прогнозом в однофакторном анализе, были индекс массы тела (ИМТ), первичный ИМ, резистентность к инсулину, СРБ, фибриноген и несколько коронарных сосудов с размером стеноза $>50\%$. Положительные отношения между лептином и прогнозом были также видны, когда уровни лептина были разделены по квинтилям с отношением рисков 6,46 для самого высокого квинтиля. Единственными двумя переменными, значительно связанными с комбинированной конечной точкой в многофакторной модели Кокса, был лептин ($p=0,004$) и количество коронарных сосудов с размером стеноза $>50\%$ ($p<0,001$). Аналогичная зависимость наблюдалась между лептином и прогнозом, когда лептин учитывался с поправкой на ИМТ. Таким образом, у больных с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом лептин являлся новым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий независимо от других факторов риска, включая липидный статус и уровень СРБ [11]. Мета-анализ 17 проспективных исследований, включающих в общей сложности 23717 участников, проведенный в 2013 г., показал значимую связь уровня сывороточного адипонектина с высоким риском ишемического инсульта: объеди-

ненное отношение рисков (ОР) 1,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-1,69] с отсутствием гетерогенности ($Q=1,23$; $p=0,541$), в то время как доказательств существенной связи адипонектина с ИБС или ССЗ выявлено не было: объединенное ОР 0,96 (95% ДИ 0,85-1,08) и 1,00 (95% ДИ 0,89-1,13), соответственно [12]. Однако, в более раннем исследовании у пациентов мужского пола с гипoadипонектиемией ($<4,0$ мкг/мл) наблюдалась более чем двукратное повышение риска возникновения ИБС вне зависимости от других факторов риска. В это исследование были последовательно включены 225 пациентов мужского пола, выбранные из стационаров, которые перенесли КАГ. Добровольные доноры крови (n=225) попадали по возрасту и служили в качестве контроля. Плазменные уровни адипонектина в исследуемой группе были значительно ниже, чем в контроле. Множественный логистический регрессионный анализ, включивший уровни плазменного адипонектина, СД, дислипидемию, артериальную гипертензию, курение и ИМТ показал, что гипoadипонектиемия значительно и независимо коррелирует с ИБС ($p<0,0088$). Вся исследуемая популяция была распределена по квинтилям, основанным на распределении уровней плазмы адипонектина. Интерквартильные конечные точки были 4,0; 5,5 и 7,0 мкг/мл. С мультивариативной поправкой соотношений для ИБС в 1, 2 и 3-й квинтили были 2,051 (95% ДИ 1,288-4,951), 1,221 (95% ДИ 0,684-2,186) и 0,749 (95% ДИ 0,392-1,418), соответственно [13].

Не менее важную роль в развитии атеросклероза играет нарушение активности вышеуказанных пептидов при мутациях кодирующих их генов. На данный момент выявлено достаточно большое количество мутаций в генах, кодирующих регуляторные пептиды, а также выявлена их ассоциация с атеросклерозом и другими ССЗ.

Данный обзор посвящен анализу возможности выявления новых потенциальных мишеней для лечения атеросклероза среди пептидных гормонов.

Адипонектин

Адипонектин – это белковый гормон, который модулирует огромное количество метаболических процессов, включая регуляцию уровня глюкозы и окисление жирных кислот. Адипонектин секретируется адипоцитами, главным образом, висцеральной области, клетками белой жировой ткани, и является 224 аминокислотным полипептидом. Он секретируется в кровоток и является преобладающим в плазме по отношению ко многим другим гормонам. Количество адипонектина обратно коррелирует с процентным содержанием жира в теле взрослого человека, функции у младенцев и детей менее ясны. Также уровень адипонектина в плазме крови взаимосвязан с массой жировой ткани и показателями объема талии к объему бедер. В

исследовании Berg A.H с соавт. у 157 женщин без СД (33 женщины с ИМТ <25 кг/м² и 124 – с избыточным весом и ожирением: ИМТ ≥25 кг/м²) измеряли уровни сывороточного адипонектина и лептина. Средняя концентрация адипонектина в сыворотке была ниже у лиц с ожирением $19,55 \pm 4,9$ мкг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с лицами без ожирения $25,55 \pm 6,1$ мкг/мл. Также адипонектин показал отрицательную корреляцию с ИМТ ($r = -0,321$), сывороточным лептином ($r = -0,136$), сывороточной глюкозой ($r = -0,292$), холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; $r = -0,125$), триглицеридами ($r = -0,210$), толщиной кожной складки трицепса ($r = -0,145$), соотношением объемов талии и бедра ($r = -0,159$) и положительную корреляцию с сывороточной концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; $r = 0,218$) у всех лиц ($p < 0,05$). Результаты множественного регрессионного анализа показали, что адипонектин в качестве зависимой переменной имел значительную корреляцию с ИМТ ($\beta = -0,605$; $p = 0,017$), окружностью талии ($\beta = 0,624$; $p = 0,029$), отношением объем талии и бедра ($\beta = -0,251$; $p = 0,048$), скелетом ($\beta = 0,260$; $p = 0,018$), отношением общего холестерина к ХС ЛПВП ($\beta = -1,309$, $p = 0,040$) и отношением ЛПНП/ЛПВП ($\beta = -1,343$; $p = 0,007$). Эти результаты, и проведенные ранее исследования в Италии и Тайване показали, что адипонектин имел обратную корреляцию с показателями ожирения и неблагоприятными липидными профилями [14, 15]. При ограничении калорий уровень циркулирующего адипонектина может увеличиваться, например, у пациентов с анорексией нервного генеза. В исследовании Berg A.H с соавт. проводилась оценка уровня адипонектина у пациентов с анорексией нервного генеза и здоровых пациентов. Было показано, что в разных возрастных группах у пациентов с анорексией в сравнении с лицами контрольной группы были значимо меньше ИМТ (ИМТ $17,3 \pm 1,3$ кг/м² против $22,3 \pm 1,6$ кг/м²; $p < 0,0001$), масса тела ($49,0 \pm 5,2$ кг против $61,7 \pm 6,1$ кг; $p < 0,0001$) и минеральная плотность костной ткани ($0,97 \pm 0,07$ против $1,11 \pm 0,10$; $p < 0,001$). Пациенты с анорексией нервного генеза имели более выраженные показатели жировой ткани костного мозга в области L4 позвонка, диафиза и метафиза бедренной кости, а также – повышенный уровень общего и высокомолекулярного сывороточного адипонектина, несмотря на сниженную общую массу жировой ткани.

В целом адипонектин способен оказывать влияние на энергетический гомеостаз, имеет противовоспалительный и антиатерогенный эффекты и косвенно может влиять на активность воспалительного адипокина ФНО с приоритетом на его снижение, учитывая тот факт, что его повышенный уровень ведет к гипергликемии и инсулинорезистентности [14, 16, 17]. Все эти данные поз-

воляют сделать вывод о том, что адипонектин может выполнять защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза. Известно, что адипонектин влияет на чувствительность к инсулину, при низкой концентрации адипонектина развивается инсулинорезистентность, которая лежит в основе развития СД II типа [18-20]. Так или иначе, повышенная концентрация адипонектина является фактором сниженного риска СД II типа. Если же концентрация адипонектина снижена, это может привести к росту метаболических нарушений, которые предшествуют СД II типа и развиваются задолго до его появления, являясь, тем самым, первым сигналом в цепочке тех нарушений, которые впоследствии будут развиваться у пациента. Мишенями адипонектина являются гепатоциты, кардиомиоциты, β -клетки поджелудочной железы, подоциты.

Адипонектин обладает противовоспалительным эффектом, ингибируя трансформацию макрофагов в пенистые клетки с помощью уменьшения внутриклеточного содержания эфиров холестерина и стимулируя продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 самими макрофагами. В отличие от адипонектина белок лептин, воздействуя на множество типов иммунных клеток, например, на моноциты, макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, создает предпосылки к возникновению воспалительного эффекта путем высвобождения воспалительных цитокинов [21]. Безусловно, данные эффекты варьируются в зависимости от концентрации адипокинов. Также подтверждается протективная роль адипонектина и его участие в эндотелиальной дисфункции, адипонектин может прикрепляться к эндотелиальной стенке поврежденных сосудов и может контролировать взаимодействие лейкоцитов с эндотелием с помощью повышения экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии. Кроме того, адипонектин снижает активность эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), индуцированную окисленным липопротеином низкой плотности или состоянием гипергликемии. Эти патофизиологические действия адипонектина позволили предположить, что они могут играть защитную роль против атеросклероза [22]. В популяционных исследованиях была отмечена ассоциация высокомолекулярного адипонектина с типичным атерогенным липопротеидным профилем у здоровых пациентов мужского пола популяции Японии, и была найдена корреляция соотношения высокочувствительного СРБ к адипонектину помимо таких показателей, как курение, уровень ХС ЛПНП, а также СРБ и адипонектина по отдельности с толщиной комплекса интима/медиа каротидной артерии, что приводило к более высоким проявлениям сердечно-сосудистых событий [23, 24]. В еще одном исследовании была выявлена независимая и последовательная связь низких уровней адипонектина в сочетании с пожилым воз-

растом, мужским полом, сахарным диабетом и гипертонической болезнью с многососудистым коронарным атеросклерозом у пациентов, у которых он был подтвержден при помощи мультиспиральной компьютерной томографии [25]. При совместном изучении адипонектина с лептином установлена связь низких концентраций этих белков с тяжелым проявлением аортального стеноза. У 74 пациентов с аортальным стенозом без признаков атеросклероза и фракцией выброса левого желудочка более 50%, и у 74 пациентов группы контроля адипонектин и лептин коррелировали с индексом площади клапана аорты к площади поверхности тела ($r=0,70$; $p<0,001$ и $r=0,37$; $p=0,001$, соответственно), средним градиентом трансальвулярного давления ($r=-0,72$; $p<0,001$ и $r=-0,27$; $p=0,009$, соответственно) и пиковым градиентом трансальвулярного давления ($r=-0,67$; $p<0,001$ и $r=-0,23$; $p=0,03$, соответственно). Таким образом, низкие уровни адипонектина и лептина ассоциированы с тяжелым аортальным стенозом, предполагая, что адипоцитокينات могут быть вовлечены в прогрессирование аортального стеноза, а в особенности – адипонектин, который играет протективную роль в этом процессе [26].

Ген адипонектина – *ADIPOQ* локализован на хромосоме 3, в локусе q27.3 [27]. Этот ген был обнаружен в 1996 г. при конструировании и скрининге комплементарных ДНК жировой ткани с целью выявления новых генов. Одна из найденных комплементарных ДНК кодировала ген адипонектина – специфический коллагеновый фактор жировой ткани [28]. В 1999 г. Saito и др. клонировали этот ген, который впоследствии был назван желатин-связывающим белком (GBP28). В результате анализа геномной последовательности белка GBP28 было выявлено, что он состоит из 3 экзонов и кодируется матричной РНК адипонектина. В целом же ген адипонектина очень схож с коллагеном X, VIII и комплементарным протеином C1q в С-конце [29,30].

Ряд работ показали связь мутаций адипонектина с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также множественными метаболическими нарушениями, которые предрасполагают к их ухудшению и прогрессированию. В работе Mtiraoui N. с соавт. для 6 из 13 изучаемых полиморфизмов гена *ADIPOQ* выявлена значимая ассоциация с развитием СД II типа в популяции арабов Туниса: rs16861194 ($p<0,001$), rs17300539 ($p<0,001$), rs266729 ($p<0,001$), rs822396 ($p=0,02$), rs2241767 ($p=0,03$) и rs1063538 ($p=0,02$) [31]. В популяции восточных индусов исследовалась ассоциация 8 SNP гена *ADIPOQ* с СД II типа, ожирением и уровнем сывороточного адипонектина. В исследование было включено 1100 пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе и 1100 пациентов с СД II типа, в произвольном порядке выбранных из исследования CURES (Chennai Urban Rural Epidemiology Study), проводимого в восточ-

ной Индии. Из восьми вариантов четыре SNP, а именно +276 G/T (rs1501299), -4522 C/T (rs822393), -11365 C/G (rs266729), и +712 G/A (rs3774261) были ассоциированы с СД II типа. Ассоциация полиморфизмов -3971 A/G (rs822396) и -11391 G/A (rs17300539) с СД II типа была опосредована через ожирение (ассоциация была потеряна после коррекции по ИМТ). Была независимая ассоциация полиморфизмов +276 G/T (rs1501299) и -3971 A/G (rs822396) с генерализованным ожирением и +349 A/G (rs2241767) с центральным ожирением. Четыре единичных нуклеотидных полиморфизма -3971 A/G (rs822396), +276 G/T (rs1501299), -4522 C/T (rs822393) и Y111H T/C (rs17366743) были значительно связаны с гипoadипонектиемией [32]. Обобщая эти работы, можно сделать вывод о значимой ассоциации мутаций с различными метаболическими нарушениями. Если говорить конкретно о нарушениях и ассоциациях мутаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями, то стоит отметить их связь с атеросклерозом коронарных артерий, которая была выявлена в испанской популяции. Также наблюдалась положительная связь с толщиной комплекса интима/медиа в той же популяции, и достаточно сильная связь толщины комплекса интима/медиа сонных артерий с атеросклерозом коронарных артерий у африканцев [33].

Лептин

Лептин – это пептидный гормон, состоящий из 167 остатков аминокислот с молекулярной массой 16 КДа, способный регулировать количество и объем жира в депо жировой ткани. Лептин принадлежит к цитокинам (сигнальным белкам), образуемым жировой тканью [34]. Он имеет тесную связь с ЦНС, влияя на энергетические затраты и на потребность в питании. Влияние на гипоталамус опосредовано через гипоталамические рецепторы и, тем самым, регулирует аппетит [35]. Помимо этого, влияя на симпатическую нервную систему, лептин повышает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, порождает изменение процессов, связанных с термогенезом. Сам лептин секретируется адипоцитами, клетками жировой ткани. Экспрессия же его происходит непосредственно в жировой ткани, в желудке, в плаценте и, возможно, в молочной железе. Фактически лептин является частью регуляции гомеостаза и поддержания постоянства внутренней среды. Количество лептина в крови является критически важным моментом для организма, свидетельствуя о достаточном количестве энергетических ресурсов для выполнения репродуктивной функции, и оказывает влияние на производство стероидных гормонов в яичниках. Также было установлено, что именно лептин лежит в основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, развивающихся

при нервной анорексии и голодании в лечебных целях. В ходе адаптации организма к голоданию отмечается уменьшение расхода энергии в связи со сниженным синтезом гормонов щитовидной железы и теплообразования. Впоследствии происходит активизация энергетических ресурсов за счет повышения выработки глюкокортикоидов, а репродуктивная функция как раз подавляется. Введение же лептина снижает уровень эндогенного лептина и нормализует активность щитовидной и половых желез за счет стимуляции надпочечников. В физиологических условиях лептин угнетает синтез инсулина, а последний, воздействуя на жировую ткань, стимулирует продукцию лептина [36]. Подводя итог вышесказанному, видна четкая связь концентрации лептина в организме с массой тела. Если концентрация лептина высокая, то будет отмечаться снижение массы тела, но если концентрация лептина низкая, то масса тела будет расти. Есть и такая ситуация, при которой количество эндогенного лептина повышено, и введение экзогенного лептина также ничего не дает. Эта довольно часто наблюдается при ожирении, что обусловлено, скорее всего, нарушением других компонентов сигнального пути лептина. Так же лептин интересен в связи с его возросшей значимостью при сердечно-сосудистых заболеваниях. Учитывая его влияние на эластичность артерий, связь лептина и сердечно-сосудистых заболеваний существует постоянно вне связи с другими факторами риска, предрасполагающими к развитию данных заболеваний. Повышена вероятность развития тромбоза в связи со взаимодействием лептина и его рецепторов, находящихся на тромбоцитах, участвующих в свертывании крови [37]. Также не следует забывать о роли лептина в развитии инсулиннезависимого сахарного диабета [38], который возникает благодаря развитию инсулинорезистентности, подавлению, при большом количестве лептина, секреции инсулина и ингибированию влияния инсулина на печень.

В исследовании Khafaji H.A. с соавт. было показано, что уровни лептина могут повышаться после инфаркта миокарда, а также выступать в качестве прогностического показателя фракции выброса левого желудочка, но не коронарной реперфузии. У 51 пациента с острым инфарктом миокарда определялись уровни сывороточного лептина исходно, а затем через 6, 12, 24, 36, 60 час. Концентрации лептина (нг/мл) увеличивались и достигли максимума через 36 час. Среди этих пациентов была выявлена корреляция между уровнем лептина и ИМТ ($r=0,342$; $p=0,03$). Уровни лептина также коррелировали с уровнями креатинкиназы на второй день ($r=0,43$; $p\leq 0,01$) и с фракцией выброса ЛЖ ($p<0,05$). Не было разницы в сроках достижения пиков сыворотки лептина у пациентов, у которых отмечена коронарная реперфузия, и у пациентов без таковой ($p=0,8$) [39].

Также показано, что гиперлептинемия, гиперинсулинемия и гипергликемия приводят к более активному высвобождению воспалительных цитокинов: ФНО- α , IL-6, IL-1 β , и может запускать начальные процессы атерогенеза. В работе Tsiotra P.C. с соавт. человеческие мононуклеарные клетки от десяти здоровых лиц в возрасте от 31 до 41 года в течение 24 часов *in vitro* были подвержены влиянию высоких концентраций инсулина, лептина и глюкозы (отдельно или в комбинации). Была определена продукция резистина, ФНО- α , IL-6, IL-1 β и проведен сравнительный анализ с аналогичной продукцией в необработанных клетках. Лептин и инсулин по отдельности или в комбинации значительно повышали продукцию IL-6 ($p=0,005$; $p=0,004$ и $p=0,016$, соответственно). Лептин или его комбинация с инсулином существенно повышали продукцию IL-1 β ($p<0,05$ и $p<0,02$, соответственно). Также значительно повышалась продукция ФНО- α ($p<0,02$) [40]. Кроме того, локально синтезированный лептин в каротидных атеросклеротических бляшках может быть ассоциирован с нестабильностью поражения и возникновением в последствии церебральной эмболии [41].

Ген лептина – (*LEP*) расположен на хромосоме 7, в локусе 7q32.1 [42] и состоит из 3 экзонов и 2 интронов [43].

Две редкие мутации гена *LEP* rs266729 и rs7799039 оказывают влияние на артериальное давление и толщину интима/медиа сонной артерии, но не оказывают влияния на уровень лептина плазмы крови или ИМТ, показывая тем самым важные аутокринные или паракринные эффекты в сосудистой ткани [44]. Для мутации rs7799039 показана так же ассоциация с избыточным весом/ожирением в азиатской популяции, и ассоциация с повышенным весом на фоне терапии антипсихотиками в азиатской популяции. Напротив, в европейской популяции мутация выступает в качестве протективного фактора [45,46].

Инсулин

Инсулин является гормоном поджелудочной железы, который затрагивает все виды обмена веществ в организме. Инсулин – это двухцепочечный полипептид с молекулярной массой около 6000 кДа, состоящий из 51 аминокислотного остатка. Его короткая цепь А состоит из 21 остатка аминокислот, а более длинная цепь В – из 30 остатков [47]. Основной эффект инсулина оказывает на обмен углеводов, а его главная роль заключается в регуляции уровня глюкозы в крови. При нарушении секреции инсулина происходит нарушение обменных процессов, связанных, в том числе, и с глюкозой, что, в конечном счете, ведет к развитию таких серьезных заболеваний, как СД 1 типа, являющийся следствием абсолютной недостаточности инсулина в результате повреждения островков Лангерганса, и

развитию СД 2 типа, связанного с относительной инсулиновой недостаточностью в результате нарушения действия инсулина на инсулинозависимые ткани [48]. При избыточной же секреции инсулина наблюдается выраженное снижение уровня глюкозы крови, так называемая гипогликемия, развивается гипогликемическая кома, и может произойти гибель человека. Помимо вышеприведенных функций инсулин является важным компонентом для культивирования тканей для роста и репликации клеток. В дополнение к этому инсулин оказывает анаболическое действие на белковый обмен. Здесь же он является ингибитором липолиза в печени и жировой ткани, что является уже непрямым анаболическим эффектом инсулина [49]. Инсулин может влиять на клиренс липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности, что является предиктором развития атеросклероза, следующего за сахарным диабетом [50]. При метаболических нарушениях, вызванных инсулином, развивается СД, который характеризуется липидными нарушениями, хроническим вялотекущим воспалением и активацией оксидативного стресса. Все эти особенности развития СД объясняют суть происхождения инсулинорезистентности, которая и приводит к развитию ССЗ и атеросклероза [51].

Ген инсулина локализован в локусе 11p15.5-p15.1 [52]. Сам ген состоит из 3 экзонов. Два экзона кодируют сигнальный пептид, В цепь и часть С пептида, в то время как третий экзон кодирует оставшуюся часть С пептида и А цепь [53]. Ген инсулина кодирует первичную структуру, предшествующую инсулину – препроинсулин, являющийся полипептидной цепью из 110 аминокис-

лот с последовательным включением в себя L, В, С и А пептидов. Посредством L-пептида, 24-аминокислотного остатка, в дальнейшем образуется проинсулин, который проходит цикл созревания в комплексе Гольджи уже с помощью С пептида. Этот фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий А и В цепь, вырезается, в результате чего образуется инсулин и биологически инертный пептидный остаток. В отличие от многих других белков, инсулин находится под контролем одного генетического локуса, и В цепь является производной от 1 цепи предшественника – проинсулина [54].

В большинстве случаев, если речь идет о мутациях гена инсулина, то имеется связь мутаций с неонатальным СД. Мутации инсулина достаточно редки, так что им долгое время не уделялось должного внимания. Но сейчас, в связи с увеличивающимся списком выявленных новых мутаций внимание к нему повышено. Ассоциаций мутаций гена инсулина с развитием атеросклероза в настоящее время не показано.

Заключение

Адипокины – адипонектин, лептин, а также инсулин являются важными участниками в патогенезе атеросклероза. Определение их уровней, а также мутаций в кодирующих их генах может представлять диагностическую ценность на ранних этапах развития атеросклероза, а в перспективе являться потенциальными мишенями в профилактике и лечении атеросклероза.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- Yevseyev ME, Dzhanibekova AR, Eremin MV, et al. Approaches to the assessment of cardiovascular risk in young adults. *Profilakticheskaya Meditsina* 2011; 5: 7-11. In Russian (Евсеева М. Е., Джанибекова А. Р., Еремин М. В. и др. Подходы к оценке сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста. *Профилактическая Медицина* 2011;5:7-11).
- Konstantinov VV, Deev AD, Balanova YA, et al. The risk profile of cardiovascular health and its contribution to the survival of men and women in Moscow aged 35-64. *Profilakticheskaya Meditsina* 2013; 1: 3-7. In Russian (Константинов В.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35-64 лет. *Профилактическая Медицина* 2013;1:3-7).
- National guidelines on cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1-22. In Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10(6) Приложение 2:1-22).
- Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The Pathogenesis of Atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2005;170:3-70.
- Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Is Atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med* 2014;12:47.
- Mraz M., Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol* 2014;222(3):R113-27.
- Teryaeva NB. Adipokines: regulation of energy metabolism and the pathogenesis of cardiovascular disease. *Kreativnaya Kardiologiya* 2007; 1-2: 20-5. In Russian (Теряева Н.Б. Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. *Креативная Кардиология* 2007;1-2: 20-5).
- Proença A.R., Sertíe R.A., Oliveira A.C., et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(3):192-205.
- Murdolo G., Smith U. The dysregulated adipose tissue: A connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2006;16:35-8.
- Wolk R., Berger P., Lennon R.J., et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am CollCardiol* 2004;44:1819-24.
- Hao G., Li W., Guo R., et al. Serum total Adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013;228: 29-35.
- Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S., et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):85-9.
- Berg G.H., Combs T.P., Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-9.
- Mamaghani F., Zarghani N., Maleki M.J., et al. Variation of Adiponectin Levels in Normal and Obese subjects: Possible Correlation with Lipid Profiles. *Int J Endocrinol Metab* 2009;3:170-8.
- Gorshkov IP, Zolodov VI. Adipokines role in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy* 2010; (1): 132-4. In Russian (Горшков И.П., Золотов В.И. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. *Вестник Новых Медицинских Технологий* 2010;(1):132-4).
- Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *Journal of Obesity* 2013;2013: 409679.
- Bremer A.A., Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *Journal of Obesity* 2013;2013: 393192.
- Holland W.L., Miller R.A., Wang Z.V., et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 2011;17(1):55-63.
- Roberts C.R., Sindhu K.K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 2009;84(21-22):705-12.
- Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014;63(4):250-9.

22. Yoon J.H., Kim S.K., Choi H.J., et al. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders. *PLoS One* 2013;8(10):e75535.
23. Miyazaki T., Hiki M., Shimada K., et al. The high molecular weight adiponectin level is associated with the atherogenic lipoprotein profiles in healthy Japanese males. *J Atheroscler Thromb* 2014;21(7):672-9.
24. Liao H., Li Z., Zheng D., et al. Increased Hs-CRP/adiponectin ratio is associated with increase carotid intima-media thickness. *Lipids Health Dis* 2014;13:120.
25. Matsuda M., Tamura R., Kishida N., et al. Predictive value of adiponectin in patients with multivesel coronary atherosclerosis detected on computed tomography angiography. *J Atheroscler Thromb* 2013;20(10):767-76.
26. Kolasa-Trela R., Miszalski-Jamka T., Grudzień G., et al. Adiponectin, leptin, and resistin in patients with aortic stenosis without concomitant atherosclerotic vascular disease. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(10):352-59.
27. Das K., Lin Y., Widen E., et al. Chromosomal localization, expression pattern, and promoter analysis of the mouse gene encoding adipocyte-specific secretory protein Acrp30. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(4):1120-9.
28. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9.
29. Schaffler A., Orso E., Palitzsch K.D., et al. The human apM-1, an adipocyte-specific gene linked to the family of TNFs and to genes expressed in activated T cells, is mapped to chromosome 1q21.3-q23, a susceptibility locus identified for familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 416-425.
30. Saito K., Tobe T., Minoshima S., et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28) *Gene* 1999;229:67-73.
31. Mtiraoui N., Ezzidi I., Turki A., et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97(2):290-7.
32. Ramya K., Ayyappa K.A., Ghosh S., et al. Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene* 2013; 532(2): 253-62.
33. Wassel C.L., Pankow J.S., Rasmussen-Torvik L.J., et al. Associations of SNPs in *ADIPOQ* and subclinical cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(4):840-7.
34. Zhang F., Chen Y., Heiman M., DiMarchi R. Leptin: Structure, Function and Biology. *Vitamins & Hormones* 2005;71:345-72.
35. Farooqi I.S., O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol* 2014;223(1):63-70.
36. Kolarzyski J.W., Nyce M.R., Considine R.V., et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45(5):699-701.
37. Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *Journal of Obesity* 2013;2013: 409679.
38. Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Panahloo A., et al. Relationships Between Plasma Leptin and Insulin Concentrations, but not Insulin Resistance, in non-insulindependent (Type 2) Diabetes Mellitus. *Diabet Med* 1997;14(5):376-80.
39. Khafaji H.A., Bener A.B., Rizk N.M., A.I. Suwaidi J. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes* 2012;5:262.
40. Tsiotra P.C., Boutati E., Dimitriadis G., Raptis S.A. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *Biomed Res Int* 2013;2013:487081.
41. Schneiderman J., Schaefer K., Kolodgie F.D., et al. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli. *J Am Heart Assoc* 2012;1(5):e001727.
42. Masuzaki H., Ogawa Y., Isse N., et al. Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995;44:855-8.
43. Ogawa Y., Masuzaki H., Isse N., et al. Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1995;96:1647-52.
44. Bevan S., Meidtnr K., Lorenz M., et al. Adiponectin level as a consequence of genetic variation, but not leptin level or leptin: adiponectin ratio, is a risk factor for carotid intima-media thickness. *Stroke* 2011;42(6):1510-4.
45. Shen J., Ge W., Zhang J., et al. Leptin -2548g/a Gene Polymorphism in Association with Antipsychotic-Induced Weight Gain: a Meta-Analysis Study. *Psychiatr Danub* 2014;26(2):145-51.
46. Ng Z.Y., Veerapen M.K., Hon W.M., Lim R.L. Association of leptin/receptor and TNF- α gene variants with adolescent obesity in Malaysia. *Pediatr Int* 2014;56(5):689-97.
47. Weiss M., Donald F., Steiner M.D., et al. Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. *Endotext [Internet]* 2000-2009.
48. Sonksen P., Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *British Journal of Anaesthesia* 2000;85(1):69-79.
49. Girard J. Insulin's effect on the liver: "direct or indirect?" continues to be the question. *J Clin Invest* 2006;116(2):302-4.
50. Carmena R., Duriez P., Fruchart J. C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III 2-7.
51. Monnier L., Hanefeld M., Schnell O., et al. / Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes Metab* 2013;39(2):111-7.
52. Huerre C., Gilgenkrantz S., Leonard C., et al. Regional assignment of the structural gene for insulin to 11p15.1-11p15.5 by deletion mapping. (Abstract). *Cytogenet Cell Genet* 1984;37:495.
53. Steiner D. F., Chan S. J., Welsh J. M., Kwok S. C. M. Structure and evolution of the insulin gene. *Annu Rev Genet* 1985;19:463-84.
54. Steiner D. F., Oyer P. E. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Nat Acad Sci* 1967;57:473-80.

Поступила: 13.08.2015

Принята в печать: 12.09.2015