

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМАЕ.Н. Воробьева<sup>1</sup>, М.Л. Фомичева<sup>2</sup>, Р.И. Воробьев<sup>3</sup>, Е.А. Шарлаева<sup>4</sup>, Г.Г. Соколова<sup>4</sup>,  
Д.М. Рудакова<sup>5</sup>, А.А. Ефремушкина<sup>1</sup>, А.С. Казызаева<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВП «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
656049, г. Барнаул, просп. Ленина, 40<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1<sup>3</sup>КГБУЗ «Городская больница № 1», отделение интенсивной терапии кардиоинфарктного отделения,  
656049, г. Барнаул, Песчаная, 89-270<sup>4</sup>ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет»  
656049, г. Барнаул, просп. Ленина, 61<sup>5</sup>КБУЗ «Краевая клиническая больница»  
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и инвалидизации населения. Фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а также сахарного диабета 2 типа (СД) и ожирения является инсулинорезистентность — основа метаболического синдрома (МС). Рассматривается взаимосвязь ССЗ и МС, обсуждаются лабораторные маркеры и антропометрические параметры, которые могут выступать значимыми индикаторами предрасположенности к метаболическим изменениям, ассоциированным с риском ССЗ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в России более чем в 3–4 раза превышает таковую в отдельных странах Европы (в частности, Англии, Германии, Франции и Финляндии), а также в США и Японии. В структуре смертности от ССЗ 78 % случаев приходится на долю ишемической болезни сердца — ИБС (51 %) и мозгового инсульта (27 %) [1].

Современной концепцией патогенеза ССЗ является теория дисфункции эндотелия — результат дисбаланса между вазоактивными факторами. Среди избытка биологически активных веществ, влияющих на тонус сосудов, определяющая роль отводится главному эндотелиальному фактору релаксации — оксиду азота (NO), продукту каталитического действия фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) на L-ар-

**Воробьева Елена Николаевна** — д-р мед. наук, проф. кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

**Фомичева Мария Леонидовна** — канд. мед. наук, зав. лабораторией профилактической медицины, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

**Воробьев Роман Иосифович** — канд. мед. наук, врач-кардиолог, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

**Шарлаева Елена Анатольевна** — канд. биол. наук, доцент кафедры экологии, биохимии и биотехнологии, e-mail: sharlaeva1@mail.ru

**Соколова Галина Геннадьевна** — д-р биол. наук, проф., зав. кафедрой экологии, биохимии и биотехнологии, e-mail: dean@bio.asu.ru

**Рудакова Диана Михайловна** — зам. главного врача, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

**Ефремушкина Анна Александровна** — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

**Казызаева Анна Сергеевна** — канд. биол. наук, начальник научного управления, e-mail: kazyzaeva@rambler.ru

© Воробьева Е.Н., Фомичева М.Л., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Соколова Г.Г., Рудакова Д.М., Ефремушкина А.А., Казызаева А.С., 2015

гинин. Молекула NO обладает вазодилатирующим и антиатерогенным действием, подавляя окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках, агрегацию и адгезию тромбоцитов [2, 3]. В противовес был открыт эндотелин-1 (ЭТ-1) (пептид из 21 аминокислоты) – вазоконстриктор, стимулами для образования и секреции которого являются гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, катехоламины, окисленные ЛПНП, гипергликемия, напряжение сдвига [4]. ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором и митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов [5].

Предиктором атеросклероза и независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а также сахарного диабета 2 типа (СД2) ожирения является инсулинорезистентность (ИР) – как основа метаболического синдрома (МС) [6]. При этом известно, что и сахарный диабет значительно повышает риск развития ССЗ и смертность от них [7]. Установлено, что гипергликемия при СД ведет к гликозилированию белков, активирующих свободнорадикальные процессы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах, что является одним из триггерных факторов развития и прогрессирования атеросклероза [8]. Кроме того, гипергликемия приводит к дефициту NO и к активации продукции ЭТ-1 [9]. Эти процессы вместе обладают мощным атерогенным действием, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [10].

Существует еще один аспект взаимосвязи патогенеза ССЗ и МС. Инсулинорезистентность формируется в результате дефектов рецепторов к инсулину, нарушения транспорта глюкозы на пострецепторном уровне и изменениях внутриклеточного метаболизма глюкозы в скелетных мышцах, адипоцитах и гепатоцитах. Именно ИР обуславливает гипергликемию и развитие гиперинсулинемии, ускоряющей реабсорбцию катиона натрия и изменяющей активность  $\text{Na}^+$ / $\text{K}^+$ -АТФ-азы,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы, находящихся в мембранах клеток рядом с инсулиновыми рецепторами. В результате накопления катионов натрия и калия усиливается чувствительность сосудистой стенки к прессорным эффектам норадреналина и АТ II. При этом активация симпатической нервной системы приводит к увеличению сердечного выброса и периферической вазоконстрикции [11].

Инсулин в адипоцитах стимулирует транслокацию инсулинзависимого транспортера глю-

козы GLUT4 в мембранные образования (кавеолы), где находится основное его количество (около 85 %) [12]. Известно, что кавеолы и белки (кавеолины) – важнейшие модуляторы сигнальной трансдукции в клетке [13], участвуют во внутриклеточном транспорте холестерина (ХС). Повышение внутриклеточного уровня кальция нарушает CSD/CBD взаимодействие, вызывает активацию eNOS и, как следствие, повышение продукции NO [14]. У пациентов с тяжелой инсулинорезистентностью выявляются мутации кавеолинсвязывающего участка рецептора инсулина, которые обуславливают его деградацию в культуре клеток [2]. Таким образом, мутации белка кавеолина-1 (Cav-1) могут быть причиной инсулинорезистентности у больных СД.

Атеросклероз – это прогрессирующее заболевание, возникающее при сочетании дисфункции эндотелия и внутрисосудистого воспаления [15]. Установлено, что формирование атеромы сопряжено с нарушением сосудистого гомеостаза, напрямую зависящего от баланса вазоконстрикторов (эндотелин-1, ангиотензин) и вазодилататоров (NO), а развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса (особенно осложненных форм) обусловлено развитием воспалительного ответа в пораженной области сосудистой стенки. При этом единственным диагностическим маркером активности воспаления на всех стадиях патологического процесса является С-реактивный белок (СРБ), который регулирует сосудистые проатерогенные и антиатерогенные эффекты, играя важную роль в атерогенезе [15]. В связи с этим СРБ признан независимым фактором риска атеросклероза [16]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ICAM-1 и VCAM-1, а также регулируя фагоцитоз макрофагами ЛПНП в пределах атеросклеротической бляшки [17].

Под действием СРБ-зависимого моноцитхемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) происходит трансмиграция моноцитов в артериальную стенку, что стимулирует липидное окисление, лежащее в основе формирования атеросклеротической бляшки, и вызывает продукцию ФНО- $\alpha$  и IL-1. Помимо этого СРБ может селективно связываться с ЛПНП (особенно с модифицированными – окисленными), а также обладает прямым проатерогенным эффектом за счет нарушения функции рецепторов к ангиотензину I типа в сосудистых гладкомышечных клетках, вызывая их миграцию и пролифера-

цию [18]. СРБ оказывает влияние на основной проатеросклеротический фактор транскрипции (ядерный фактор κВ) и активирует экспрессию некоторых молекул (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина), способствующих адгезии моноцитов к сосудистой поверхности. Этот процесс углубляется воздействием интерлейкина-8, синтез которого также стимулируется СРБ [19]. Адгезия и активация тромбоцитов достигаются СРБ-зависимым освобождением тканевого фактора моноцитов и снижением продукции простаглицина и NO, а влияние СРБ на процесс фибринолиза заключается в стимуляции синтеза активатора плазминогена-1 [20]. В дальнейшем, посредством активации освобождения металлопротеиназы-9, разрушающей коллаген и другие белки матрикса, СРБ способен дестабилизировать фиброзную покрывку сформированной атеромы [21]. Как правило, у лиц с ИР уровень СРБ повышен, при этом развитие ИР предшествует повышению базовых уровней СРБ при прогрессировании МС. Считается, что у лиц с СД 2, перенесших сердечно-сосудистые осложнения (ССО), повышенные значения СРБ являются показателем персистирующей дисфункции эндотелия. Распространенность ишемической болезни сердца среди больных СД2 в 2–4 раза превышает аналогичный показатель в общей популяции и составляет около 70–80 %. Повышение уровня СРБ у больных СД2 является фактором риска развития ССО. Так, при СД риск развития острого инфаркта миокарда в 6–10, а мозгового инсульта – в 4–7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими СД.

Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина(а) – ЛП(а) в плазме крови более 25–30 мг/дл тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [22]. Молекула ЛП(а) состоит из липидного компонента, по структуре подобного ЛПНП, и гликопротеина – аполипопротеина(а), который в свою очередь имеет структурное сходство с молекулой плазминогена. Согласно результатам исследований, ЛП(а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛПНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [22]. Имеются данные, что ЛП(а) синергично взаимодействует с СРБ и фибриногеном в повышении риска ССО. Кроме того, ЛП(а), ингибируя фибринолиз, обладает сильным протромботическим эффектом вне зависимости от наличия или отсутствия атеросклероза [17, 22].

В 1993 г. в процессе поиска рецепторов к вазопрессину О’Довд и коллегами были открыты апелин и G-белковый рецептор (APLN/R). Апелин (ANGIOTENSIN RECEPTOR-LIKE 1,

AGTRL1, APJ) – эндогенный лиганд апелиновых (APJ) рецепторов, свойства которого подобны свойствам лиганда рецептора АТ1 [23]. Апелин – пептид, который состоит из нескольких изоформ и характеризуется различным числом аминокислот (от 36 до 12 в активных изоформах). Апелин-13 и, в меньшей степени, апелин-36 считаются ведущими активными изоформами с наибольшей активностью на сердечно-сосудистый гомеостаз [24].

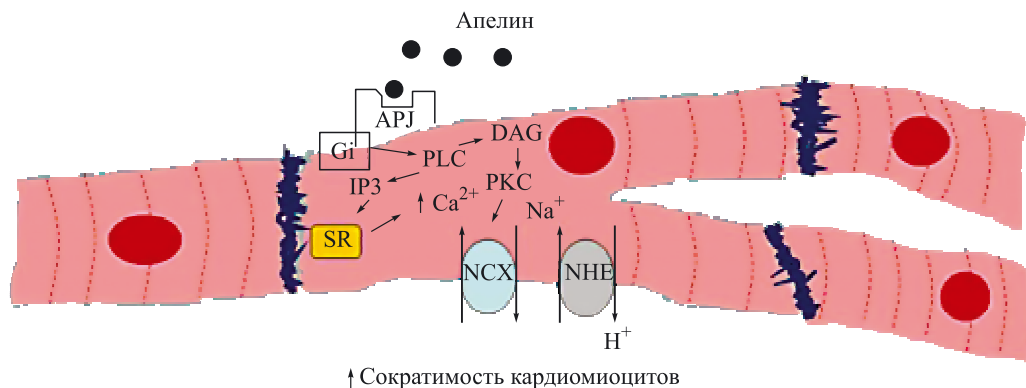
Апелин широко экспрессируется в тканях организма, особенно высокие его концентрации в мозжечке, легких, почках, сердце и в некоторых типах клеток, включая сосудистый эндотелий, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты (в эндокарде правого предсердия) [25]. Действие апелина, являющегося лигандом специфических APJ-рецепторов, опосредуется через G-белки, имея идентичность с рецепторами ангиотензина II типа I, влияет на эндотелий-зависимую вазодилатацию, сужение сосудов за счет непосредственного действия на гладкие мышцы и положительный инотропизм [26]. Кроме того, апелин, являясь периферическим вазодилататором, влияет на водный гомеостаз и участвует в патогенезе сердечной недостаточности, уменьшая отрицательные эффекты АТ II [27, 28].

В норме апелин вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию через активацию актина (Akt), фосфорилирование eNOS и способствует увеличению уровня GMPc. Обладая положительным инотропизмом на сократимость миокардиальной ткани, эффект апелина преимущественно выражен при воздействии на поврежденную ткань (рис. 1). В случае возникновения дисфункции эндотелия он действует на гладкомышечные клетки сосудов через рецепторы (APJ), активацию фосфолипидного каскада, повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> с последующей вазоконстрикцией (рис. 2) [29].

Уровень апелина повышен в левых желудочках пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также у пациентов с хроническим заболеванием печени [30, 31]. Апелин может быть использован в профилактике сердечной недостаточности из-за его способности уменьшать последствия ишемии миокарда (инфаркт, размер и ремоделирование сердца) [24].

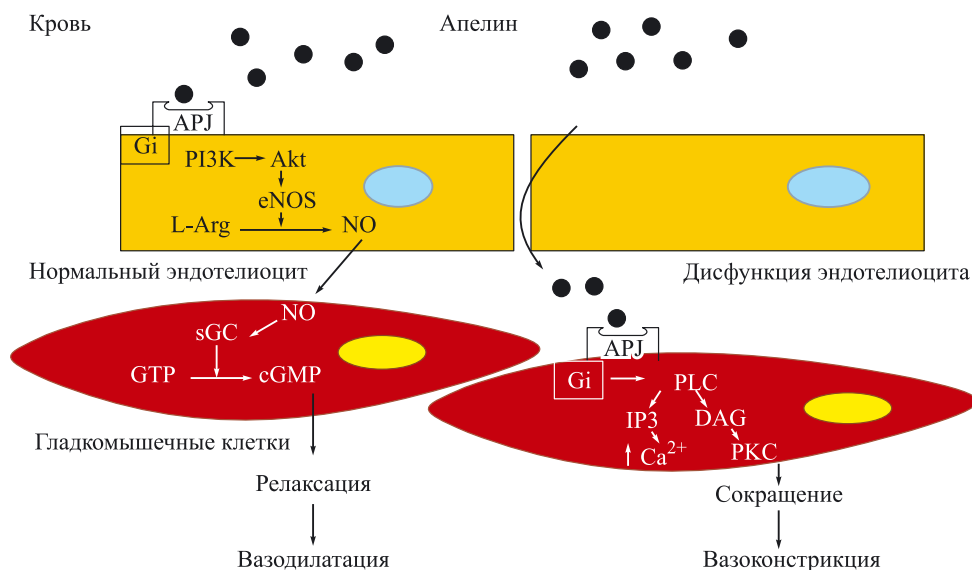
Связь апелина с метаболическими нарушениями углеводов подтверждена в лабораторных условиях несколькими группами исследователей (рис. 3) [32]. Boucher et al. (2005) продемонстрировали, что инсулин непосредственно вовлечен в механизм регуляции синтеза апелина на модели мышей *in vivo* и *in vitro* [33].

Апелин секретируется адипоцитами, причем в стадии их созревания в больших количествах в



**Рис. 1.** Внутриклеточные пути, отвечающие за инотропный эффект взаимодействия апелина/APJ:

APJ – рецептор апелина; DAG – диацилглицерин; Gi – ингибиторный протеин; PLC – фосфолипаза C; SR – саркоплазматический ретикум; IP3 – инозитолтрифосфат; PKC – протеинкиназа C; NCX –  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -канал; NHE –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -канал. Инициация проинкиназы активирует каналы натрия/протона (NHE), а затем натрия/кальция (NCX), что позволяет увеличить концентрацию внутриклеточного кальция [62]

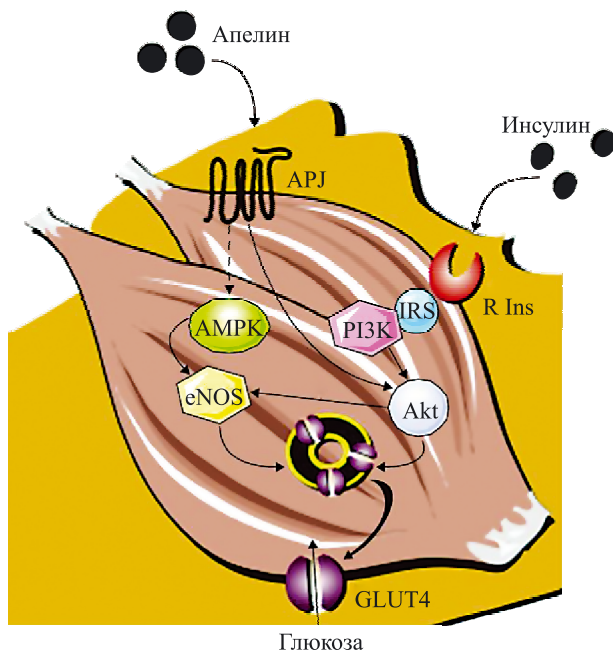


**Рис. 2.** Внутриклеточные пути, отвечающие за вазомоторные эффекты взаимодействия апелина/APJ при отсутствии и наличии дисфункции эндотелия.

APJ – рецептор апелина; sGC – растворимая гуанилатциклаза; GTP – гуанозинтрифосфат; cGMP – циклический монофосфат; NO – оксид азота; PI3K – киназа инозит-3-фосфата; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; L-Arg – L-аргинин; PKC – протеинкиназа C; PLC – фосфолипаза C; DAG – диацилглицерин; IP3 – инозитолтрифосфат; Gi – ингибиторный протеин. Сосудорасширяющее действие апелина реализуется через связывание с APJ эндотелиальных клеток, что вызывает сигнальный каскад – с помощью PKC (протеинкиназы C), PI3K (фосфатидилинозитолкиназы) и актлина (Akt), стимулирование выработки оксида азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) из L-аргинина (L-Arg). NO вызывает расслабление гладкомышечных клеток, окружающих сосуды после образования cGMP, через растворимую гуанилатциклазу (sGC) [29]

сравнении с дифференцированными. Наибольшие секрета апелина и уровень его в плазме крови наблюдаются в случае ожирения, ассоциированного с гиперинсулинемией при СД [7, 34]. В меньшей степени повышение секреции апелина детерминировано таким фактором, как высокожировая диета. Секрета апелина угнетается

при голодании и вновь увеличивается при последующем приеме пищи. Наконец, показано, что инсулин непосредственно регулирует секрета апелина жировыми клетками мышей и человека. Механизм, по-видимому, является контроль инсулином в адипоцитах через экспрессию генов, ответственных за синтез апелина



**Рис. 3.** Влияние апелина на всасывание глюкозы миоцитами.

APJ – рецептор апелина; AMPK – киназа АМФ; PI3K – киназа инозит-3-фосфата; Akt – актин; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота. Апелин стимулирует AMPK, eNOS и Akt, в результате происходит транслокация мембранного глюкозного транспортера GLUT 4 и поступление глюкозы в клетку [63]

[7]. У больных с ожирением повышен в крови уровень как инсулина, так и апелина, причем эти параметры строго коррелируют между собой. Отсюда можно сделать вывод, что инсулин способен контролировать секрецию апелина и влиять на метаболизм через опосредованные эффекты. Выявлено, что апелин снижает уровень триглицеридов и размеры жировой ткани [35]. Известно, что в адипоцитах синтезируется целый спектр веществ (апелин, адипонектин, лептин, резистин, висфатин и др.), оказывающих системное действие в организме, а также может быть индуцирована секреция провоспалительных факторов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и IL-6 [37–46]. Поэтому ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, повышением провоспалительных факторов (СРБ, цитокины, фибриноген), а также уровня ренина в плазме и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует эндотелиальной дисфункции, развитию и прогрессированию атеросклероза [9, 36]. В связи с этим ожирение служит независимым фактором риска развития ССЗ и связано с ассоциацией факторов риска – дислипотеинемией, артериальной гипертензией, СД 2 типа, МС [36].

Действуя как транмиттеры эндокринных или паракринных сигналов, секретированные адипокины могут инициировать воспаление и нарушение чувствительности адипоцитов к инсулину. Висцеральная жировая ткань, вовлекаясь в процесс воспаления, является источником ряда высокоактивных веществ – адипокинов, которые отвечают не только за гомеостаз ткани, регулирование обмена веществ и энергии, уровня глюкозы, но и вносят вклад в развитие хронического воспалительного процесса в организме при ожирении [47]. Известно, что жировая ткань при ожирении также секретирует различные воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и др. [39, 48]. Нарушение регуляции продукции этих провоспалительных медиаторов над противовоспалительными адипокинами (адипонектин) является главным механизмом, лежащим в основе неблагоприятных метаболических и сердечно-сосудистых последствий при ожирении [40]. Активация провоспалительных метаболических путей в адипоцитах ослабляется при накоплении триацилглицеридов и увеличивается высвобождение свободных жирных кислот, избыток которых вызывает инсулинорезистентность в мышцах и печени [49].

Таким образом, воспалительный процесс влияет на метаболическую и секреторную функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов. При этом жировая ткань инфильтрируется иммунокомпетентными клетками, и макрофаги являются основным источником провоспалительных цитокинов, играя важную роль в развитии воспаления [48]. Обнаружено, что паракринный цикл с вовлечением свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов создает порочный круг между адипоцитами и макрофагами, поддерживающими воспаление [50, 51].

Свободные жирные кислоты, уровень которых повышается при усиленном липолизе в адипоцитах, способствуют активации киназ, стимулирующих экспрессию провоспалительных медиаторов, как MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-6 [52, 53]. Результатом взаимодействий между адипоцитами и макрофагами является дисрегуляция продукции цитокинов (повышенная продукция провоспалительных и существенно сниженная продукция противовоспалительных адипокинов), которая лежит в основе развития патологических состояний, патогенетически связанных с ожирением (атеросклероз, СД 2 типа, стеатоз печени). Так, воспаление жировой ткани при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина и про-

воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), а также хемокинов. Секреция же таких адипокинов, как адипонектин и висфатин, наоборот, снижена [52, 54]. С другой стороны, сверхпродукция MCP-1 стимулирует инфильтрацию макрофагами в жировой ткани и непосредственно вызывает инсулинорезистентность в скелетных мышцах и печени [55].

С распространением компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии выявлено два подтипа распределения жировой ткани. При абдоминальном типе (висцеральный и подкожный) окружность талии (ОТ) является его достоверным маркером. Масса висцерального жира коррелирует с сердечно-сосудистыми факторами риска, с дислипидемией (гипертриглицеридемией) и гиперинсулинемией [36, 56]. Особенности висцеральных адипоцитов являются: повышенная чувствительность к катехоламин-липолизу (больше  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов и  $\beta_3$ -адренорецепторов). Благодаря этому катехоламины стимулируют поступление свободных жирных кислот (СЖК) из висцеральных адипоцитов в воротную вену, что приводит к нарушению продукции печенью глюкозы, секреции ЛПОНП, снижению клиренса инсулина и в итоге вызывает дислипидемии, интолерантность к глюкозе и гиперинсулинемию. Катехоламин-мобилизация СЖК из висцерального жира выше у мужчин, чем у женщин, из-за сниженной функции  $\alpha_2$ - и повышенной функции  $\beta_3$ -адренорецепторов [57]. Согласно литературным данным, именно половые различия в объеме висцерального жира объясняют разницу вероятности развития ССЗ у мужчин и женщин [58].

Наряду с измерением окружности талии доступным методом диагностики абдоминального ожирения является окружность шеи (ОШ) [59]. В исследованиях на взрослых жителях Китая показано, что ОШ связана с кардиометаболическими факторами риска (масса тела, ОТ) и независимо предсказывала наличие МС [60, 61].

Следовательно, факторы риска ССЗ приводят к нарушению эндотелийзависимой вазорегуляции, повышению маркеров воспаления и дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, что предшествует органическому повреждению сосудистой стенки. При этом лабораторные маркеры и антропометрические параметры могут выступать значимыми индикаторами предрасположенности к метаболическим изменениям, ассоциированным с риском ССЗ. В связи с этим оправдано использование показателей (СРБ, ЛП(a), апелин и др.) в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений и нарушенной функции эндотелия у лиц с факторами риска атеросклероза (абдоминальное ожирение,

МС и др.) еще до появления клинических признаков заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Кухарчук В.В.** Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 11, № 5. С. 61–64.
2. **Dias R.G., Negro C.E., Krieger M.H.** Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant // *Arq. Bras. Cardiol*. 2011. Vol. 96, N 1. P. 68–75.
3. **Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M. et al.** Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // *Rev. Port. Cardiol*. 2009. Vol. 28, N 10. P. 1121–1151.
4. **Teerlink J.R.** Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure // *Curr. Heart Failure Reports*. 2005. Vol. 2. P. 191–197.
5. **Schiffrin E.L., Touyz R.M.** Vascular biology of endothelin // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1998. Vol. 32 (Suppl 3). P. S2–S13.
6. **Henry P., Thomas A.F., Benetos et al.** Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality // *Hypertension*. 2002. Vol. 40. P. 458–463.
7. **Boucher J., Masri B., Daviaud D. et al.** Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity // *Endocrinology*. 2005. N 146. P. 1764–1771.
8. **Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. N 414. P. 813–820.
9. **Fornoni A., Raji L.** Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // *Curr. Hypertens. Rep*. 2005. Vol. 7. P. 88–95.
10. **Scherrer U., Sartori C.** Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity // *Eur. J. Endocrinol*. 2000. Vol. 142. P. 315–323.
11. **Ferrannini E.** Insulin and Blood Pressure: Connected on a Circumference? // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 347–348.
12. **Cohen A.W., Combs T.P., Scherer P.E., Lisanti M.P.** Role of caveolin and caveolae in insulin signaling and diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2003. N 285. P. 1151–1160.
13. **Razani B., Woodman S.E., Lisanti M.P.** Caveolae: From Cell Biology to Animal Physiology // *Pharmacol. Rev*. 2002. Vol. 54. P. 431–467.
14. **Behrendt D., Ganz P.** Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // *Am. J. Cardiol*. 2002. N 90. P. 40–48.
15. **Hansson G.K.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
16. **Libby P., Ridker P.M.** Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment // *Am. J. Med*. 2004. Vol. 116. P. 9–16.
17. **Oliveira G.H.** Novel serologic markers of cardiovascular risk // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2005. Vol. 7. P. 148–154.
18. **Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M.** Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement

- activation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. N 19. P. 2348–2354.
19. **Verma S.** C-reactive protein upregulates the nuclear factor- $\kappa$ B signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1886–1891.
  20. **Zee R.Y., Ridker P.M.** Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 162. P. 217–219.
  21. **Williams T.N., Zhang C.X., Game B.A. et al.** C-Reactive Protein Stimulates MMP-1 Expression in U937 Histiocytes Through Fc $\gamma$ RII and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway. An Implication of CRP Involvement in Plaque Destabilization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 61–66.
  22. **Koschinsky M.L.** Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005. Vol. 7. P. 389–395.
  23. **Lee D.K., Cheng R., Nguyen T., Fan T. et al.** Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor // *Neurochem.* 2000. Vol. 74. P. 34–41.
  24. **Folino A., Montarolo P.G., Samaja M., Rastaldo R.** Effects of apelin on the cardiovascular system // *Heart Fail Rev.* 2015. Feb 5. [Epub ahead of print].
  25. **Kleinz M.J., Davenport A.P.** Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells // *Regul. Pept.* 2004. Vol. 118. P. 25–119.
  26. **Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F.** Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target // *Rev. Port. Cardiol.* 2005. Oct. 24 (10). P. 1263–1276.
  27. **Farkasfalvi K., Stagg M.A., Coppin S.R. et al.** Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. N 357 (4). P. 889–895.
  28. **Tatemoto K., Takayama K., Zou M.X. et al.** The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism // *Regul. Pept.* 2001. N 99 (2-3). P. 87–92.
  29. **Lee D.K., Saldivia V.R., Nguyen T., Cheng R. et al.** Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action // *Endocrinology.* 2005. N 146 (1). P. 231–236.
  30. **Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T.** The role of apelin in cardiovascular function and heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2008. N 10. P. 725–732.
  31. **Chong K.S., Gardner R.S., Morton J.J. et al.** Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2006. N 8 (4). P. 355–360.
  32. **Glassford A.J., Yue P., Sheikh A.Y. et al.** HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. N 293 (6). P. 1590–1596.
  33. **Boucher J.A., Masri B., Le Daviaud D. et al.** Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity // *Apelin. Endocrinol.* 2005. N 146 (4). P. 1764–1771.
  34. **Soriguer F., Garrido-Sanchez L., Garcia-Serrano S. et al.** Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus // *Obesity Surgery.* 2009. Vol. 19. P. 1574–1580.
  35. **Higuchi K., Masaki M., Gotoh K. et al.** Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. P. 2690–2697.
  36. **Despres J.-P.** Abdominal obesity as an important component of insulin resistance syndrome // *Nutrition.* 1993. N 9. P. 452–459.
  37. **Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V. et al.** Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2008. Vol. 9, N 5. P. 367–377.
  38. **Zeyda M., Wernly B., Demyanets S. et al.** Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue // *Int. J. Obes. (Lond).* 2012. N 12. P. 45–53.
  39. **Trauhurn P., Wood I.S.** Signaling role adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity // *Biochem. Soc. Trans.* 2005. N 23. P. 1078–1081.
  40. **Itoch M., Suganami T., Hachiya R., Ogawa Y.** Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation // *Int. J. Inflam.* 2011. Vol. 2011. P. 1–8.
  41. **Vachharajani V., Granger D.N.** Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity // *IUBMB Life.* 2009. V. 61, N 4. P. 424–430.
  42. **Dray C., Debard C., Jager J. et al.** Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and human // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 298. P. E1161–E1169.
  43. **Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M.** Adipocytokines and Insulin Resistance. The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. P. 362–367.
  44. **Falcao-Pires I., Castro-Chaves P., Miranda-Silva D. et al.** Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines // *Drug Discovery Today.* 2012. Vol. 17. P. 880–889.
  45. **Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.** Adipose tissue as an endocrine organ // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 316. P. 129–139.
  46. **Gonzalez A., Claria J.** Resolution of Adipose Tissue Inflammation // *Sci. World J.* 2010. Vol. 10. P. 832–856.
  47. **Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M. et al.** Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, N 9. P. 2621–2637.
  48. **Tilig H., Moschen A.R.** Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol. Med.* 2008. V.14, N 3-4. P. 222–231.
  49. **Holland W.L., Bikman B.T., Wang L.P. et al.** Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 1858–1870.
  50. **Nguyen M.T., Faveyukis S., Nguyen A.-K. et al.** A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent

- pathways // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 35279–35292.
51. **Cancello R., Henegar C., Viguerie N. et al.** Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss // *Diabetes*. 2005. N 54. P. 2277–2286.
52. **Kamei N.** Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 26602–26614.
53. **Kanda H.** MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 1494–1505.
54. **Guerre-Millo M.** Adipose tissue and adipokines: for better or worse // *Diabetes Metab.* 2004. Vol. 30. P. 13–19.
55. **Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. et al.** The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 2111–2119.
56. **Плохая А.А.** Современные аспекты лечения метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2011. № 3. С. 31–37.
57. **Lemieux S., Despres J.-P., Moorjani S. et al.** Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? // *Diabetologia*. 1994. Vol. 37. P. 757–764.
58. **Lonnqvist F., Thorne A., Large V., Arner P.** Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 1472–1480.
59. **Ben-Noun L., Sohar E., Laor A.** Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients // *Obes Res.* 2001. N 9(8). P. 470.
60. **Zhou Jing-ya, HuiGe, Zhu Ming-fan et al.** Neck Circumference as an Independent Predictive Contributor to Cardio-Metabolic Syndrome // *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. Vol. 112 (76).
61. **Yang G.R., Yuan S.Y., Fu H.J. et al.** Beijing Community Diabetes Study Group // *Diabetes Care*. 2010. Vol. Nov 33(11). P. 2465–2467.
62. **Castan-laurell I., Dray C., Knauff C. et al.** Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? // *Trends in Endocrinology&Metabolism*. 2012. Vol. 23, N 5. P. 234–241.
63. **Dray C., Foussal C., Attanÿ C. et al.** Apelin: from cardiac function to energetic metabolism // *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009. Vol. 21, N 7. P. 233–240.

#### THE RELATIONSHIP OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

**E.N. Vorobyova<sup>1</sup>, M.L. Fomicheva<sup>2</sup>, R.I. Vorobyov<sup>3</sup>, E.A. Sharlaeva<sup>4</sup>, G.G. Sokolova<sup>4</sup>,  
D.M. Rudakova<sup>5</sup>, A.A. Efremushkina<sup>1</sup>, A.S. Kazyaeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Altai State Medical University  
656049, Barnaul, Lenin av., 40*

<sup>2</sup>*Institute of Internal and Preventive Medicine  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

<sup>3</sup>*Sity Hospital №1  
656049, Barnaul, Peschanaya str., 89–270*

<sup>4</sup>*Altai State University  
656049, Barnaul, Lenin av., 61*

<sup>5</sup>*Regional Clinical Hospital  
656024, Barnaul, Lyapidevskiy str., 1*

Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in the population. A risk factor for cardiovascular disease, as well as type 2 diabetes, obesity is insulin resistance – the basis of the metabolic syndrome. The article discusses the relationship of cardiovascular disease and metabolic syndrome, also laboratory markers and anthropometric parameters, which can be important indicators of predisposition to metabolic changes associated with the cardiovascular disease risk.

**Keywords:** cardiovascular diseases, atherosclerosis, insulin resistance, metabolic syndrome.

*Статья поступила 23 марта 2015 г.*