

**О. И. Сукманский<sup>1,2</sup>, д. мед. н., В. Н. Гороховский<sup>2</sup>, д. мед. н., А. Е. Кононенко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Одесский государственный аграрный университет

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

### **АПЕЛИН И СИСТЕМА АДИПОКИНОВ**

**О. І. Сукманський<sup>1,2</sup>, В. Н. Горохівський<sup>2</sup>, О. Є. Кононенко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Одеський державний аграрний університет

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

### **АПЕЛІН І СИСТЕМА АДІПОКІНІВ**

**O. I. Sukmansky<sup>1,2</sup>, V. N. Gorokhivsky<sup>2</sup>, A. E. Kononenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Odessa State Agrarian University

<sup>2</sup>State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine”

### **APELIN AND ADIPOKINE'S SYSTEM**

В последние годы во всем мире тревожно растет число людей с повышенной массой тела и ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>). Расчеты специалистов свидетельствуют, что, если эта тенденция сохранится, к 2030 г. 58 % взрослых жителей планеты будут страдать ожирением, которое ухудшает здоровье людей и способствует развитию метаболического синдрома, дислипидемии, инсулинорезистентности, повышения артериального давления, атеросклероза и других сердечно-сосудистых болезней [10].

Долгое время жировую ткань рассматривали лишь как пассивное депо энергии. В настоящее время установлено, что жировая ткань является важным эндокринным органом и вырабатывает ряд биологически активных веществ (гормонов, паракринных факторов и цитокинов), которые назвали *адипокинами* [12,16].

Адипокины (адипоцитокينات) являются сигнальными белками клеток. К ним в настоящее время относят лептин, адипонектин, апелин, резистин, грелин, висфатин, оментин, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , фактор роста фибробластов-21, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , морфогенетические белки кости, ретинол-связывающий белок 4, хемерин, васпин и др. [16, 17, 23]. Полагают, что общее число адипокинов достигает сотни представителей [24].

Задача настоящего обзора – кратко охарактеризовать основные адипокины, их физиологическую роль и участие в патогенезе заболеваний. Специальное внимание будет уделено новому

адипокину и нейрогормону, регулирующему водный обмен – апелину.

Повышенное внимание к адипокинам в настоящее время приковано в связи с возникшей в конце 80-х годов XX века концепцией «метаболического синдрома», характеризующегося гиперлипидемией, ожирением, инсулинорезистентностью и предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертензия, ИБС). Более того, в настоящее время утвердилось представление, что решающая роль в развитии (патогенезе) этого синдрома и, особенно, инсулинонезависимого сахарного диабета принадлежит адипокинам [4, 12]. Полагают, что в патогенезе диабета 2-го типа важную роль играет дисбаланс коллективного действия группы адипокинов и, особенно, лептина, адипонектина, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , резистина, висфатина, дипептидилпептидазы IV и апелина [22].

**Лептин.** Первый адипокин - *лептин* был открыт в 1994 г. Y.Zhang и соавт.[45], которые обнаружили у мышей с ожирением мутацию гена *ob/ob*, кодирующего лептин. Название новому гормону было дано в связи с тем, что он тормозит аппетит и способствует исхуданию (от греч. «*λεπτός*» - тонкий, худой), а снижение его концентрации или мутации его гена у человека и мышей ведут к ожирению.

Лептин является белком, состоящим из 167 остатков аминокислот. Основным местом продукции лептина является белая и бурая жировая

ткань. Он синтезируется также в скелетных мышцах, желудке и плаценте [4, 9, 29].

Лептину посвящена огромная литература. Здесь мы кратко рассмотрим лишь основные сведения о его физиологическом действии и роли в патогенезе ряда заболеваний. Лептин является гормоном сытости. Он тормозит аппетит, действуя на центры голода и насыщения в гипоталамусе, путем снижения синтеза нейропептида Y, вызывающего чувство голода [4]. Кроме снижения потребления пищи лептин активизирует термогенез, повышая симпатическую нервную активность. Изменение массы жира (и продукции лептина) ведет к перестройке эндокринной регуляции. Снижение его уровня при голодании вызывает уменьшение репродуктивных гормонов и предотвращает беременность, снижает продукцию тиреоидных гормонов и основной обмен, а также повышает уровень гормона роста, что способствует сбережению энергии [29]. Кроме того лептин стимулирует клеточный иммунный ответ и продукцию провоспалительных цитокинов. Он также активизирует один из ключевых факторов тканевого фиброгенеза - трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) [3]. Установлено, что лептин обладает свойствами фактора роста, он стимулирует ангиогенез и гемопоез, способствует половому созреванию. Вместе с тем, ряд исследований свидетельствует, что лептин играет важную роль в патогенезе диабета 2-го типа, стимулируя продукцию инсулина и развитие инсулинорезистентности. Лептин также может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с метаболическим синдромом и играет роль в патогенезе гематологических неоплазий [4,27,29].

Рекомбинантный лептин и его аналог метрлептин применяются для лечения врожденного дефицита этого гормона и липодистрофии [17].

**Резистин.** *Резистин* был открыт в 2001 году; впервые он был обнаружен у ожиревших мышей [39]. Резистин продуцируется адипоцитами и является богатым цистеином белком из 114 аминокислот. У человека он обнаружен также в скелетных мышцах, в желудке и тонкой кишке, в плаценте и в матке, в тимусе и щитовидной железе. Имеются сведения, что резистин экспрессируется также в гипоталамусе и может активировать гипоталамические нейроны [9]. Установлена связь между ожирением, диабетом и повышением уровня резистина в сыворотке [4, 9]. Резистин считают гормоном инсулинорезистентности. Он является антагонистом инсулина и угнетает опосредованный инсулином захват глюкозы клетками. Важная роль резистина в развитии инсулинорезистентности убедительно до-

казана в эксперименте на мышах. Вместе с тем исследования у людей дали не столь однозначные результаты и должны быть продолжены [4].

**Фактор некроза опухолей- $\alpha$ .** *Фактор некроза опухолей- $\alpha$*  (ФНО- $\alpha$ ), он же кахектин был открыт в 1975 г. Представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 233 аминокислот и возглавляет семейство цитокинов, насчитывающее около 20 членов. Продуцируется активированными моноцитами и макрофагами, а также другими клетками. Обладает цитотоксической, противоопухолевой, иммунорегуляторной и провоспалительной активностью, задействован в механизме резорбции кости [5, 7]. В 1993 г. была открыта его продукция адипоцитами и способность снижать чувствительность тканей к инсулину [28]. Для стоматологии особый интерес представляет член семейства рецепторов ФНО остеопротектерин (OPG,ингибитор остеокластогенеза), тормозящий резорбцию кости и используемый для лечения пародонтита. Недавние исследования показали, что и OPG вовлечен в патогенез диабета и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [15, 42].

**Апелин.** *Апелин* является адипокином и нейроромоном гипоталамуса, регулирующим водный обмен.

Открытие апелина связано с поиском рецепторов ангиотензина, которое привело к выделению гена APJ (APLNR) рецептора последнего [37]. Далее оказалось, что другим эндогенным лигандом APJ рецептора ангиотензина является новый гормон, который назвали апелином. Препроапелин кодируется в виде белка, состоящего из 77 аминокислот [40]. В нем апелин представлен С-терминальными пептидами из 36, 17 и 13 аминокислот [21,40].

Апелин продуцируется адипоцитами жировой ткани [11]. Ещё до открытия продукции апелина адипоцитами было установлено, что он в форме пептидов из 13 и 17 аминокислот широко распространен в головном мозге и особенно высоко экспрессирован в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса [32]. В магницеллюлярных нейронах этих ядер он синтезируется совместно с вазопрессином и принимает участие в регуляции водного гомеостаза. Апелин является антагонистом вазопрессина (антидиуретического гормона), тормозя реабсорбцию воды в почечных канальцах и увеличивая диурез[21, 32, 33].

Известно, что лактация повышает синтез и освобождение вазопрессина. Интрацеребровентрикулярное введение апелина-17 лактирующим мышам снижает содержание вазопрессина в плазме и вызывает диурез. Лишение воды, кото-

рое вызывает повышение системного освобождения вазопрессина, снижает концентрацию ангиотензина в плазме и вызывает накопление его в гипоталамусе [21]. Сходные результаты дают эксперименты на крысах. Центральная инъекция ангиотензина лактирующим животным тормозит фазовую электрическую активность вазопрессинергических нейронов, снижает уровень вазопрессина в плазме крови и повышает водный диурез. Водная депривация, которая повышает активность вазопрессинергических нейронов, уменьшает концентрацию ангиотензина в плазме и индуцирует его интранейрональное накопление, снижая таким образом ингибирующее действие ангиотензина на освобождение вазопрессина. Таким образом, противоположное действие и коэкспрессия ангиотензина и вазопрессина в гипоталамусе обеспечивают гомеостаз жидкости организма [32, 33]. Поэтому нарушение баланса ангиотензин/вазопрессин у пациентов с синдромом несоответствующего (inappropriate) антидиуретического гормона (SIADH) и сердечной недостаточностью приводит к задержке воды [14].

Однако ангиотензин синтезируется не только в нейронах гипоталамуса, но и в адипоцитах. Вместе со своими рецепторами он присутствует в почках, сердце и сосудах. Наряду с водным гомеостазом, он регулирует обмен глюкозы и энергетический метаболизм, функции сердечно-сосудистой системы, уровень артериального давления, пролиферацию клеток и ангиогенез [26, 36].

Ангиотензин играет важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Он оказывает положительное инотропное действие на сердечную мышцу, расширяет сосуды и снижает артериальное давление, уменьшая сопротивление работе сердца [2]. Ангиотензин также предотвращает повреждение сердечной мышцы, вызванные ишемией-реперфузией и развитием кардиофиброза. Это, а также его инотропное, вазодилаторное и акваретическое действие позволяют считать ангиотензин кардиопротективным гормоном [18, 19, 25].

Известно, что система ренин-ангиотензин-альдостерон играет важную роль в развитии артериальной гипертензии. Установлено, что ангиотензин катализирует АПФ2 (АСЕ2), превращающий октапептид ангиотензин II (АТ II) в доброкачественный гептапептид АТ III (1-7) и, таким образом, тормозит развитие гипертензии [18]. Ангиотензин оказывает защитное действие также при развитии легочной артериальной гипертензии, причем этот протективный эффект осуществляется с участием NO-синтазы и микроРНК [30]. Ангиотензин и его рецептор APJ могут служить также тера-

певтической мишенью при лечении атеросклероза [34].

Синтез ангиотензина в адипоцитах стимулирует инсулин, а уровень ангиотензина в плазме заметно увеличивается при ожирении, ассоциированном с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а также при диабете 2-го типа [11, 13]. Он оказывает гипогликемическое действие, связанное преимущественно с повышением поглощения глюкозы тканями. Ангиотензин отчетливо влияет и на жировой обмен. Хроническое введение ангиотензина ожиревшим и инсулинорезистентным мышам повышает окисление жирных кислот в мышцах. Ангиотензин также повышает митохондриогенез в миокардиоцитах и скелетных мышцах. Он влияет на энергетический обмен и термогенез, повышает ректальную температуру и потребление  $O_2$  [13].

Все сказанное выше позволяет считать ангиотензин «благоприятным адипокином», перспективным для лечения нарушений водного баланса, метаболических и сердечно-сосудистых расстройств [36]. Обсуждается роль ангиотензина как потенциального маркера кардиометаболического риска и рассматривается перспектива внедрения оценки уровня циркулирующего ангиотензина в рутинную клиническую практику [1].

**Адипонектин.** Гормон жировой ткани *адипонектин* впервые был выделен и охарактеризован Р.Е. Scherer и соавт. в 1995 г. [38]. Он является белком с мол. массой в 30 КДа и коллагеноподобным N-концевым доменом, который позволяет формировать тримерные, гексамерные и мультимерные изоформы. Адипонектин имеет структурное сходство с компонентом комплемента C1q и фактором некроза опухолей- $\alpha$  и относится к общему с ними семейству белков [41]. В крови циркулируют преимущественно гексамерные и мультимерные (до 16-18 мономеров) формы адипонектина. Концентрация гормона в плазме крови весьма высока и составляет 2-30 мкг/мл. Характерно, что содержание адипонектина в крови снижено при ожирении, инсулинорезистентности и при диабете 2-го типа. Это снижение повышает риск развития инсулинорезистентности, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [4,6].

Адипонектин играет важную роль в метаболизме и гомеостазе глюкозы. Он стимулирует системную чувствительность к инсулину и тормозит образование глюкозы в печени [10], повышает скорость гликолиза, тормозит неогликогенез и предупреждает развитие инсулинорезистентности [6]. Адипонектин оказывает протективное действие на сердечно-сосудистую систему [3]. Он уменьшает повреждение эндотелия

сосудов, повышает выработку оксида азота и обладает противовоспалительными, антиапоптотическими и антиатерогенными свойствами [4, 10]. Таким образом, в целом адипонектин является благоприятным адипокином, тормозящим развитие метаболического синдрома, инсулинорезистентности, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6, 10]. Все сказанное делает адипонектин и препараты, повышающие его содержание в организме, перспективными средствами для терапии метаболического синдрома, инсулинорезистентности, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 10, 41]. Повышению содержания адипонектина способствует также здоровый образ жизни [6].

**Висфатин.** *Висфатин* является адипокином, продуцируемым висцеральной жировой тканью. Он представляет собой белок с мол. массой в 52 КДа и по структуре близок к ферменту никотинамидфосфорибозилтрансферазе [9]. Ранее он был распознан как колониеусиливающий фактор для пре-В клеток (PBEF – pre-B cell colony-enhancing factor). Имеются сведения, что концентрация висфатина в плазме крови повышается при абдоминальном ожирении и при диабете 2-го типа. Висфатин связывается с рецепторами инсулина и снижает уровень глюкозы в крови, тормозя её освобождение из гепатоцитов и стимулируя утилизацию глюкозы тканями. В связи с этим полагают, что он, как и апелин, является «благоприятным адипокином», тормозящим развитие диабета 2-го типа [11].

**Грелин.** Пептидный гастроинтестинальный гормон *грелин* был открыт в 1999 г. как эндогенный лиганд усиливающего секрецию рецептора 1а гормона роста [31]. Грелин является пептидом из 28 аминокислот. Он продуцируется в желудке, гипоталамусе, гипофизе, а также в толстой и тонкой кишке, поджелудочной железе, легких, сердце, почках и семенниках. Наиболее высокая экспрессия грелина в слизистой оболочке желудка, где он продуцируется в X/A-подобных эндокринных клетках (которые секретируют также серотонин, гистамин, соматостатин, гастрин и ГАМК) [20].

Установлено, что грелин выполняет множество функций. Он активизирует секрецию гормона роста, усиливает аппетит и поглощение пищи, регулирует энергетические траты и метаболизм глюкозы, влияет на желудочную секрецию и гастроинтестинальную моторику, ритм сна/пробуждения, обучение и память, ощущение вкуса, функции сердечно-сосудистой и репродуктивной систем, формирование кости и др. [20, 35].

Грелин нередко называют «гормоном голода». Его уровень в плазме крови увеличивается при голодании и ограничении калорийности пищи, что стимулирует потребление пищи и накопление жира и предотвращает угрожающее жизни снижение глюкозы крови. Уровень грелина в плазме снижается после еды и при избытке энергии (включая ожирение). Он играет важную роль в регуляции аппетита и гомеостаза энергии, причем его уровень негативно коррелирует с индексом массы тела и резистентностью к инсулину. Грелин тормозит выделение инсулина  $\beta$ -клетками, причем этот эффект медируется ионами  $Ca^{2+}$ . Блокада сигналинга грелина повышает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [8].

Грелин вагусзависимо повышает секрецию кислоты в желудке, а также синтез и освобождение гистамина. In vivo он стимулирует опорожнение желудка и транзит содержимого кишечника. У здоровых лиц он снижает среднее артериальное давление без изменения работы сердца. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью грелин улучшает функцию левого желудочка, снижая системное сосудистое сопротивление. Он тормозит апоптоз миокардиоцитов и снижает размеры инфаркта миокарда [20].

Рецепторы грелина плотно экспрессированы в гиппокампе, который играет важную роль в обучении и памяти [35]. Он обладает антидепрессантным эффектом и в связи с этим является перспективным средством лечения депрессии [43].

Для специалистов стоматологов представляет интерес то обстоятельство, что грелин индуцирует формирование кости, стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, ингибирует апоптоз клеток и повышает минеральную плотность кости [20].

Характерно, что сигналинг грелина снижается при старении, что вызывает расстройства энергетического метаболизма, функции сердечно-сосудистой и нервной системы, а также адаптивного иммунитета. Поэтому грелин считают перспективным средством лечения этих возрастных нарушений [44].

**Заключение.** Приведенные в обзоре данные свидетельствуют, что жировая ткань является важным эндокринным органом, вырабатывающим целый ряд биологически активных веществ, именуемых адипокинами. Адипокины регулируют обмен глюкозы, энергетический метаболизм и водный гомеостаз, влияют на продукцию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и чувствительность к нему тканей, на функции сердечно-сосудистой и многих других систем орга-

низма. При этом четыре из рассмотренных адипокинов (лептин, резистин, ФНО- $\alpha$  и грелин) провоцируют инсулинорезистентность, а апелин, адипонектин и висфатин обладают противоположным, защитным действием. Адипокины играют важную роль в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности, диабета 2-го типа и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Для лечения названных расстройств перспективным является применение рекомбинантных адипокинов, а также препаратов, стимулирующих или тормозящих их эндогенную продукцию.

### **Список литературы**

1. Березин А.Е. Апелин – новый биологический маркер сердечно-сосудистого и метаболического риска // Укр. кардіол. журн.- 2012.- № 5.- С. 107-111.
2. Демиденко Г.В., Ковальова О.М. Вазоактивний адипокін апелін як медіатор кардіоваскулярного континуума (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. НАМН України.- 2014.- Т.20.- № 2.- С. 180-188.
3. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы // Артериальная гипертензия.- 2011.- Т. 17.- № 3.- С.203-208.
4. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // Внутренняя медицина.- 2009.- № 3(15).- С. 9-18.
5. Пустошилова Н.М., Путинцева Н.И., Романов В.П., Сысоева Г.М. Фактор некроза опухолей и его рецепторы: современное состояние исследований и клиническое применение // Успехи соврем. биологии.- 2004.- Т. 124.- № 2.- С. 169-184.
6. Родина А.В., Северин С.Е. Роль адипонектина в патогенезе метаболического синдрома и подходы к терапии // Пат. физиол. и экспер. терапия.- 2013.- № 1.- С. 15-26.
7. Сукманський О.І. Цитокині –нова система біорегуляторів // Вісник стоматол.- 2005.- № 3.- С. 69-74.
8. Alamri B.N., Shin K., Chappe V., Anini Y. The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.- 2016.- V. 26.- № 1.-P.3-11.
9. Al-Suhaimi E.A., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity // Eur. J. Med. Res.-2013.-V.18.-P.12.- № 6.- P. RA112-119.
10. Balsan G.A., da Costa Vieira J.L., de Oliveira A.M., Portal V.L. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance // Rev. Assoc. Med. Braz.- 2015.- V. 61.- № 1.- P.72-80.
11. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity ? // Med. Sci. Monit.-2006.- V. 12.- № 6.- P. RA112-119.
12. Bergmann K., Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction . Is there a role for potential new biomarkers ? // Clin. Chem. Lab. Med.- 2013.- V.51.- № 1.- P. 177-185.
13. Bertrand C., Valet P., Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism // Front. Physiol.- 2015.- V. 6.- P.115.
14. Blanchard A., Steichen O., De Mota N. et al. An abnormal apelin/vasopressin balance may contribute to water retention in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) and heart failure // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2013.- V. 98.- № 5.- P. 2084-2089.
15. Blázquez-Medela A.M., López-Novoa J.M., Martínez-Salgado C. Osteoprotegerin and diabetes-associated pathologies // Curr. Mol. Med.- 2011.- V. 11.- № 5.- P. 401-416.
16. Blüher M. Das Fettgewebe – ein endokrines Organ // Internist (Berl.).- 2014.- Bd.55.- № 6.- S. 687-697.
17. Blüher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century // Metabolism.- 2015.- V.64.-№ 1.- P.131-145.
18. Chen L.J., Xu R., Yu H.M. et al. The ACE2/apelin signaling, micro RNAs, and hypertension // Int. J. Hypertens.- 2015:896861. Epub. 2015 Mar.1.
19. Dalzell J.R., Rocchiccioli J.P., Weir R.A. et al. The emerging potential of the apelin-APJ system in heart failure // J. Card. Fail.- 2015.- V. 21.- № 6.- P. 489-498.
20. Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin // Scientifica (Cairo).- 2013:518909. Epub. 2013 Nov. 20.
21. De Mota N., Reaux-Le Goazigo A., El Messari S. et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2004.- V. 101.- № 28.- P. 10464-10469.
22. Dunmore S.J., Brown J.E. The role of adipokines in  $\beta$ -cell failure of type 2 diabetes // J. Endocrinol.- 2013.- V. 216.- № 1.- P. T37-45.
23. Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease // Trends Pharmacol. Sci.- 2015.- V.36.-№ 7.- P. 461-470.
24. Fève B., Bastard C., Fellagi S. et al. Nouvelles adipokines // Ann. Endocrinol. (Paris).- 2016.- T. 77.-№ 1.- P. 49-56.
25. Folino A., Montarolo P.G., Samaja M., Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system // Heart Fail. Rev.- 2015.- V. 20.- № 4.- P. 505-518.
26. Galanth C., Hus-Citharel A., Li B., Llorens-Cortès C. Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions // Curr. Pharm. Des.- 2012.- V.18.- № 6.- P.789-798.
27. Han T.J., Wang H. Leptin and its receptor in hematologic malignancies // Int. J. Clin. Exp. Med.-2015.-V.8.-№ 11.- P.19840-19849.
28. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance // Science.- 1993.- V. 259.- P. 87-91.
29. Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S., Mantzoros C.S. Narrative review: The role of leptin in human physiology: Emerging critical applications.- Ann. Int.Med.- 2010.- V.152.-№ 2.- P.93-100.
30. Kim J. Apelin-APJ signaling: a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension // Mol. Cells.- 2014.- V. 37.- № 3.- P. 196-201.
31. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach // Nature. - 1999.- V. 402.- № 6762.- P. 656-660.
32. Llorens-Cortès C., Beaudet A. L'apèline, un inhibiteur naturel de l'effet antidiurétique de la vasopressine // Med. Sci. (Paris).- 2005.- T. 21.- № 8-9.- P. 741-746.
33. Llorens-Cortès C., Moos F. Opposite potentiality of hypothalamic coexpressed neuropeptides, apelin and vasopressin in maintaining body-fluid homeostasis // Prog. Brain Res.- 2008.- V. 170.- P. 559-570.
34. Lv D., Li H., Chen L. Apelin and APJ, a novel critical factor and therapeutic target for atherosclerosis // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).- 2013.- V. 45.- № 7.- P. 527-533.
35. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L. et al. Ghrelin // Mol. Metab.- 2015.- V. 4.- № 6.- P. 437-460.
36. O'Carroll A.M., Lolait S.J., Harris L.E., Pope G.R. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis // J. Endocrinol.- 2013.- V. 219.- № 1.- P. R13-35.

- 37, O'Dowd B.F., Heiber M., Chan A. et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11 // *Gene*.- 1993.- V,136,-№ 1-2.- P. 355-360.
38. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J. Biol. Chem.*-1995.-V.270.- P.26746-26749.
39. Stepan C.V., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature*. - 2001.- V.409.- P.307-312.
40. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y. et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 1998.- V.251.- № 2.- P.471-476.
41. Turer A.T., Scherer P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications // *Diabetologia*.- 2012.- V. 55.- № 9.- P. 2319-2326.
42. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2010. - V. 55.- № 19.- P. 2049–2061.
43. Wang P., Liu C., Liu L, et al. The antidepressant-like effects of estrogen-mediated ghrelin // *Curr. Neuropharmacol.*- 2015.- V. 13.-№ 4.- P. 524-535.
44. Yin Y., Zhang W. The role of ghrelin in senescence: a mini-review // *Gerontology*.- 2016.- V. 62.- № 2.- P. 155-162.
45. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.-*Nature*.- 1994.-V.372.-№ 6505.-P.425-432.

Поступила 01.11.16

