

ОБЗОР

УДК 616.13-004.6-008.9:616.12-009.72

**РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА:
АКЦЕНТ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЛЕПТИНА С МАКРОФАГАМИ**^{1,2}Чаулин А.М.¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире, и в этой ситуации изучение новых патогенетических звеньев механизмов атеросклероза имеет принципиальное значение. Внимание многих исследователей приковано к установлению взаимосвязей и взаимодействий между ключевыми факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одним из таких ключевых факторов является ожирение, которое сопровождается многократным повышением риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. При этом многие молекулы, играющие роль в формировании ожирения, могут рассматриваться в качестве потенциальных участников атеросклеротического поражения. Жировая ткань вырабатывает множество гормонов, называемых адипокинами, к числу которых относится гормон лептин. Как показывают исследования, функциональное значение данного гормона крайне многообразно и включает участие в развитии атеросклероза. При обсуждении эффектов лептина в данной статье внимание акцентируется на его взаимодействии с макрофагами. По результатам проведенного обзора показано, что гиперлептинемия является значимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Основными механизмами проатерогенного действия лептина являются: усиление миграции моноцитов в интиму сосудистой стенки и активация их дифференцировки в макрофаги, усиление захвата макрофагами частиц атерогенных липопротеинов низкой плотности и, соответственно, усиление формирования «пенистых клеток», ослабление оттока холестерина из моноцитов/макрофагов, снижение уровня экспрессии антиатерогенного PPAR- γ и усиление продукции провоспалительных медиаторов атеросклероза, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1 бета.

Ключевые слова: обзор литературы, лептин, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, атеросклероз, патогенез, макрофаги, холестерин

**THE ROLE OF LEPTIN IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS:
EMPHASIS ON THE INTERACTION OF LEPTIN WITH MACROPHAGES**^{1,2}Chaulin A.M.¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;²Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and in this situation, the study of new pathogenetic links in the mechanisms of atherosclerosis is of fundamental importance. The focus of many studies is on establishing the relationships and interactions between key risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease. One of these key factors is obesity, which is accompanied by a multiple increase in the risk of developing atherosclerosis and cardiovascular diseases. At the same time, many molecules that play a role in the formation of obesity can be considered as potential participants in atherosclerotic lesions. Adipose tissue produces many hormones called adipokines, which include the hormone leptin. As studies show, the functional significance of this hormone is extremely diverse and includes participation in the development of atherosclerosis. When discussing the effects of leptin in this article, attention is focused on its interaction with macrophages. According to the results of the review, hyperleptinemia is a significant risk factor for the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. The main mechanisms of the proatherogenic action of leptin are: increased migration of monocytes into the intima of the vascular wall and activation of their differentiation into macrophages, increased uptake of low-density atherogenic lipoprotein particles by macrophages, and, consequently, increased formation of «foam cells», decreased cholesterol outflow from monocytes/macrophages, decreased expression of antiatherogenic PPAR- γ , and increased production of pro-inflammatory mediators of atherosclerosis, such as tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-1 beta.

Keywords: literature review, leptin, cardiovascular diseases, obesity, atherosclerosis, pathogenesis, macrophages, cholesterol

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире, на которую в 2019 г. пришлось 18,6 млн смертей, и ожидается, что к 2030 г. это число вырастет до более чем 23,6 млн [1, 2]. Атеросклероз играет важную роль в развитии ряда сердечно-сосудистых патологий

и осложнений, включая инфаркт миокарда, стенокардию и сердечную недостаточность. За последние два десятилетия глобальная заболеваемость ожирением и сахарным диабетом 2 типа росла угрожающими темпами. Множество доказательств подтверждают мнение о том, что ожирение и сахарный

диабет 2 типа являются основными факторами риска развития атеросклероза [3–5]. Ожирение само по себе является хорошо известным триггером диабета 2 типа [6]. Сердечно-сосудистые заболевания – самая распространенная и самая смертоносная из всех проблем со здоровьем, затрагивающая группы населения, страдающие диабетом и ожирением в нашем обществе. Риск атеросклеротических осложнений увеличивается в два-четыре раза у пациентов с сахарным диабетом и выраженными нарушениями жирового обмена, включая ожирение [7–9], что приводит к увеличению заболеваемости и смертности среди этих людей. Однако фундаментальные механизмы, которые вызывают ускорение атерогенеза при ожирении и сахарном диабете, остаются не до конца понятыми.

*Ожирение, жировая ткань
и сердечно-сосудистые заболевания*

Ожирение является результатом дисбаланса между потреблением калорий и расходом энергии и напрямую коррелирует с увеличением массы жировой ткани, характеризующейся гипертрофией адипоцитов и гиперплазией адипоцитов [10, 11]. Дисфункция жировой ткани является ключевым фактором метаболических нарушений, связанных с ожирением [11, 12]. Хотя раньше она рассматривалась как инертное хранилище, лишнее какой-либо метаболической активности, новая роль жировой ткани как органа с эндокринной функцией теперь хорошо известна. Множество исследований показали, что жировая ткань, особенно белые адипоциты, секретируют многочисленные белки, известные под общим названием «адипокины» с различными эндокринными функциями [13, 14]. Такие секретируемые адипоцитами белки играют важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и жирных кислот, энергетическом гомеостазе, воспалительных реакциях, а также в контроле артериального давления [14, 15]. Несколько классических примеров адипокинов – провоспалительные белки, такие как лептин, резистин, фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-6, которые могут вызывать неблагоприятные метаболические и иммунные реакции, а также противовоспалительные белки, такие как адипонектин [16–18]. Появляется все больше доказательств связи увеличения висцерального ожирения с дифференцированной секрецией адипокинов [16, 19]. Дисбаланс циркулирующих концентраций одного или нескольких адипокинов может способствовать провоспалительному состоянию, характерному для ожирения, что, в свою очередь,

создает основу для связанных с ожирением осложнений [20]. В то время как в современной литературе есть много отличных обзоров, в которых обсуждается вклад различных адипокинов в этиологию ожирения и связанных с ним метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, роль лептина в патогенезе атеросклероза несколько противоречива. Учитывая весьма значительное разнообразие возможного участия лептина в разных звеньях патогенеза атеросклероза невозможно рассмотреть все эти процессы в одной статье. Каждое звено в патогенезе атеросклероза и оценка участия в нем заслуживает отдельного обзора.

Цель настоящей статьи – провести обзор по роли лептина в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, акцентировав внимание на взаимодействии лептина с макрофагами.

Лептин, первоначально открытый как фактор (гормон) сытости, регулирующий потребление пищи и расход энергии, представляет собой плеiotропный гормон, секретируемый адипоцитами, который участвует во многих биологических процессах, включая воспалительный ответ, иммунную функцию, ангиогенез, сосудистую функцию, гомеостаз костей и репродуктивную функцию [21]. Повышенный уровень лептина в сыворотке напрямую коррелирует с увеличением массы жировой ткани и является основной движущей силой ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Эпидемиологические данные указывают на связь между гиперлептинемией и несколькими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, гипертонию и ишемическую болезнь сердца [22]. Эти данные свидетельствуют о важной роли лептина в связи ожирения и связанных с ним метаболических нарушений с сердечно-сосудистой дисфункцией. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подчеркивают гиперлептинемия, признак ожирения как независимый фактор риска развития атеросклеротических макрососудистых осложнений [22–24]. Исследование, проведенное McMahon et al. [25], продемонстрировало, что высокие уровни лептина увеличивают риск субклинического атеросклероза при системной красной волчанке, и это сопровождалось повышенными уровнями воспалительных биомаркеров, таких как липопротеин-альфа, окисленные фосфолипиды и апопротеин В100. В другом исследовании увеличение окружности талии и повышение уровня лептина в сыворотке сопровождалось повышенным уровнем холестерина, триглицеридов

и С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [26]. Также наблюдалась сильная положительная корреляция между повышенным уровнем лептина в плазме и количеством стенозированных коронарных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца [27]. Эти данные прямым образом доказывают связь повышенных сывороточных концентраций с более высоким риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, совсем недавно сообщалось, что повышенный уровень лептина в сыворотке крови представляет гораздо больший риск развития осложненного атеросклеротического поражения сосудов, в частности кальцифицирующего заболевания сосудов аорты. Было обнаружено, что этот пагубный эффект лептина усиливается с возрастом и ко всему прочему вызывает снижение почечной функции [28]. Эти недавно полученные результаты исследований согласуются с более ранними сообщениями, в которых было показано, что уровни лептина в сыворотке крови у лиц с ожирением или избыточной массой являются прогностическими факторами для инфаркта миокарда, атеросклероза, инсульта и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [29, 30].

В соответствии с значительным количеством клинических данных, иллюстрирующих гиперлептемию как связь между ожирением и сосудистой дисфункцией, исследования на животных с использованием моделей сосудистого повреждения показали, что экзогенный лептин способствует росту неоинтимы и ремоделированию сосудов, являющихся одними из неотъемлемых звеньев патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки [31]. Таким образом, данные экспериментального и клинического характера отчетливо доказывают одну из ключевых ролей повышенных уровней лептина в сыворотке крови человека и животных в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Перед обсуждением роли лептина в патогенезе атеросклероза с акцентом его влияния на макрофаги следует рассмотреть фундаментальные сведения о атерогенезе и отметить непосредственную роль макрофагов в данном процессе.

Базовый обзор патогенеза атеросклероза

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, вызванное начальной реакцией сосудов на повреждение эндотелия [32, 33]. В здоровом кровеносном сосуде выстилка эндо-

телиальных клеток обеспечивает активный метаболизм между циркулирующей кровью и стенкой сосуда. Основная функция этого эндотелиального монослоя – регулировать адекватный обмен жидкости, питательных веществ и газов между кровью и тканями. Кроме того, эндотелиальная выстилка стенки сосуда регулирует множество функций, включая контроль сосудистого тонуса, выработку сильнодействующих сосудосуживающих (эндотелин-1, тромбоксан и другие) и сосудорасширяющих соединений (оксид азота, простациклин и другие), коагуляцию, проницаемость липопротеинов, а также адгезию и миграцию форменных элементов крови. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся выраженным дисбалансом продукции описанных выше биологически активных соединений, является ранним маркером атеросклероза [32–35]. В ответ на проатерогенные стимулы (например, гипергликемия, гиперлипидемия, ожирение и многие другие) повреждение барьера эндотелиальных клеток запускает повышенную экспрессию множественных молекул адгезии (например, молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1)) на поверхности эндотелиальных клеток. Это, в свою очередь, способствует прикреплению циркулирующих моноцитов к поврежденному эндотелию с последующей трансмиграцией моноцитов в интимный слой, лежащий под субэндотелиальным матриксом сосудистой сети. Кроме того, изменения формы и свойств эндотелиальной выстилки, такие как потеря эндотелиальных плотных контактов, обеспечивают проход для циркулирующих атерогенных липопротеиновых частиц (липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности), обычно повышенных при ожирении и связанных с ним метаболических состояниях [5, 17]. В интимном слое стенки сосуда окисление липидов липопротеинов низкой плотности значительно повышает их атерогенные свойства. А инфильтрирующие интиму моноциты далее активно дифференцируются в макрофаги. За этими событиями следует поглощение окисленных липопротеинов низкой плотности макрофагами, опосредованное рецепторами-мусорщиками, также называемых скавенджер-рецепторами (кластер дифференцировки 36 (CD36), рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности-1 (LOX-1), скавенджер-рецептор А (SR-A)), экспрессированными на поверхности макрофагов. Формирование таких нагруженных липидами макрофагов, или «пенистых клеток», представляет собой самую раннюю стадию

атеросклероза, называемую образованием жировых полос или пятен [36]. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротических поражений включает высвобождение нескольких факторов роста и цитокинов эндотелиальными клетками, Т-лимфоцитами и макрофагами. Эти факторы роста и цитокины опосредуют миграцию гладкомышечных клеток из медиального слоя сосудистой стенки в слой интимы с последующей обширной пролиферацией гладкомышечных клеток; это, в свою очередь, значительно увеличивает содержание гладкомышечных клеток в субэндотелиальном пространстве, что характеризует уже сложные и осложненные атеросклеротические поражения. Накапливающиеся данные показывают, что такие гиперпролиферативные гладкомышечные клетки синтезируют различные макромолекулы внеклеточного матрикса, такие как коллаген, эластин и гликопротеины; кроме того, гладкомышечные клетки могут поглощать окисленные липопротеины низкой плотности через указанные выше сквенджер-рецепторы (CD36, CD11b, SR-A и другие), расположенные на их клеточной поверхности, запуская образование пенистых клеток, происходящих из гладкомышечных клеток, в субэндотелиальном матриксе [37, 38]. Это прогрессирующее увеличение количества гладкомышечных клеток сосудов и накопления липидов является ключевой особенностью прогрессирующих атеросклеротических поражений, которые в конечном итоге способствуют окклюзии сосудов и значительному уменьшению просвета артерий, повышая риск развития острых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт.

Взаимодействие лептина с макрофагами

Макрофаги – это основные популяции иммунных клеток, обнаруживаемые при атеросклеротических поражениях. Эти клетки играют важную роль в инициации поражения, а также в развитии осложненных атеросклеротических бляшек. Повышенное накопление пенистых клеток, происходящих из макрофагов, в интимном слое артериальной стенки является ключевым патологоанатомическим признаком атеросклероза [39, 40]. Гомеостаз холестерина является ключевым фактором, определяющим воспалительный статус макрофагов. Предполагается, что пониженный уровень клеточного холестерина может способствовать поляризации макрофагов противовоспалительным (M2) фенотипом [41, 42]. Рядом исследователей лептин признан сильнодействующим хемоаттрактантом моноцитов / макрофа-

гов [43]. Экспериментальные исследования показали, что мышинные макрофаги, выделенные от лептин-дефицитных мышей, демонстрируют пониженное накопление холестерина и более низкий воспалительный ответ, обнаруживаемый через ослабленную экспрессию сквенджер-рецепторов (CD36, CD11b, CD40 и SR-A) [44]. Эти результаты позволяют предположить, что дефицит лептина снижает образование пенистых клеток и тормозит развитие атеросклероза. Было обнаружено, что инкубация моноцитарных клеток с лептином в концентрациях, обычно наблюдаемых у пациентов с ожирением, увеличивает экспрессию провоспалительных белков (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина 1 бета) в мононуклеарных клетках человека и экспериментальных животных [45]. В другом исследовании с использованием первичных культур моноцитов / макрофагов человека [46] было показано, что физиологические концентрации лептина увеличивают накопление холестерилового эфира за счет активации фермента ацил-КоА: холестерин-ацилтрансферазы-1 (АСАТ-1), фермента, катализирующего синтез сложного холестерилового эфира, в отсутствие какого-либо влияния на эндотелитарный захват атерогенных частиц липопротеинов низкой плотности. Было также обнаружено, что лептин подавляет отток холестерина, опосредованный антиатерогенным действием липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), в этих условиях. В дополнение к этому АСАТ-1 также играет роль в дифференцировке моноцитов в макрофаги. Опираясь на эти данные, постулируется индуцированная лептином повышенная экспрессия АСАТ-1, которая вызывает усиление дифференцировки моноцитов в макрофаги, вызывая ускорение атерогенеза. Наряду с этим растущее количество литературы указывает на то, что фактор транскрипции PPAR-γ (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), основная мишень антидиабетических соединений семейства тиазолидиндионов, является ключевым регулятором липидного метаболизма макрофагов [47]. PPAR-γ также участвует в дифференцировке макрофагов и воспалительной реакции. Предыдущая работа продемонстрировала, что в первичных культурах макрофагов человека и пенистых клетках, происходящих из макрофагов, повышенные уровни лептина снижают уровень экспрессии мРНК PPAR-γ [48]. Эти данные предполагают, что лептин-опосредованное подавление PPAR-γ является вероятным механизмом, лежащим в основе вызванной гиперлептинемией, сосудистой эндотели-

альной дисфункции. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют о способности лептина способствовать образованию проатерогенных макрофагов. Несколько возможных лептин-опосредованных атерогенных механизмов включают повышенную секрецию воспалительных цитокинов, повышенную пролиферативную способность, окислительный стресс и нарушение липидного обмена. Эти результаты *in vitro* также подтверждаются исследованиями на животных *in vivo*, проведенными Surmi et al. [49] и показавшими роль гиперлептинемии в индукции формирования проатерогенных макрофагов и атерогенезе. Мышей с гиперлептинемическим ожирением, но лишенных функциональных рецепторов лептина, подвергали трансплантации костного мозга от мышей-доноров с интактными рецепторами лептина, либо с дисфункциональными рецепторами лептина. При этом сообщается об обнаружении различий в площади поражения корня аорты между опытной и контрольной группой мышей, что позволяет предположить, что рецепторы лептина, специфичные для макрофагов, играют прямую роль в развитии атеросклеротических поражений. В целом результаты этого исследования *in vivo* также подчеркивают потенциальную роль негематопоэтических клеток, таких как эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки в проатерогенных реакциях, индуцированных лептином.

Заключение

Таким образом, баланс между физиологическими и патологическими концентрациями лептина определяет его пагубное воздействие на сосудистую стенку. Хотя лептин на физиологических уровнях может оказывать терапевтическое действие, патофизиологические количества лептина, имитирующие сахарный диабет или ожирение, проявляют сильные проатерогенные свойства. Результаты проведенных клинических исследований отчетливо демонстрируют, что повышенные уровни лептина усиливают риск формирования атеросклероза и развития острых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт. Данные ряда клинических исследований подтверждаются результатами исследований на экспериментальных моделях животных. Основные механизмы проатерогенного действия лептина включают следующую звенья: усиление миграции моноцитов в интиму сосудистой стенки и активация их дифференцировки в макрофаги, усиление захвата макрофагами частиц атерогенных липопротеинов низкой плотности и, соответственно, усиление формирования

«пенистых клеток», ослабление оттока холестерина из моноцитов/макрофагов, снижение уровня экспрессии антиатерогенного PPAR- γ и усиление продукции провоспалительных медиаторов атеросклероза, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1 бета.

Список литературы

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bitencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.N., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Ferguson J.F., Gupta D.K., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Lee C.D., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Lutsey P.L., Ma J., Mackey J., Martin S.S., Matchar D.B., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Roth G.A., Samad Z., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Stokes A., Van Wagner L.B., Wang N.Y., Tsao C.W. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2021; 143 (8): e254–e743.
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология*. 2019. № 59 (11). С. 66–75.
3. Nagareddy P.R., Murphy A.J., Storzaker R.A., Hu Y., Yu S., Miller R.G., Ramkhalawon B., Distel E., Westerterp M., Huang L.S., Schmidt A.M., Orchard T.J., Fisher E.A., Tall A.R., Goldberg I.J. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis // *Cell Metab*. 2013. 17(5). P. 695–708.
4. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 01.06.2020).
5. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Ч. 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // *Медицина в Кузбассе*. 2020. № 2. С. 34–41.
6. Al-Goblan A.S., Al-Alfi M.A., Khan M.Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014. No. 7. P. 587–591.
7. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Apr; 24 (4): 683–9. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683.
8. Чаулин А.М. Участие пропротеин конвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2020. Т. 1. № 53. С. 111–128.
9. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Сиртуины и сосудистое старение // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020. № 12. С. 49–54.
10. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome // *J Clin Invest*. 2019. No. 129 (10). P. 3990–4000.
11. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Т. 24. № 1. С. 42–45.
12. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A., Beguinot F., Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications // *Int J Mol Sci*. 2019. No. 20(9). P. 2358.
13. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br J Nutr*. 2004. No. 92 (3). P. 347–55.

14. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. О биологической роли лептина // Научное обозрение. Биологические науки. 2021. № 1. С. 32–38.
15. Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease // *Circ Res*. 2016. 118 (11). P. 1786–807.
16. Konigorski S., Janke J., Drogan D., Bergmann M.M., Hierholzer J., Kaaks R., Boeing H., Pischon T. Prediction of Circulating Adipokine Levels Based on Body Fat Compartments and Adipose Tissue Gene Expression // *Obes Facts*. 2019. No. 12 (6). P. 590–605.
17. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V., Duplyakov D.V. About the role of immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis // *European Journal of Natural History*. 2020. No. 5. P. 2–6.
18. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Роль толл-подобных рецепторов (tlr) в патогенезе атеросклероза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020. № 9. С. 54–58.
19. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. № 10. С. 186–205.
20. Yoo H.J., Choi K.M. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis // *World J Diabetes*. 2014. No. 5 (3). P. 357–63.
21. Denver R.J., Bonett R.M., Boorse G.C. Evolution of leptin structure and function // *Neuroendocrinology*. 2011. No. 94 (1). P. 21–38.
22. Chen M.C., Wang J.H., Lee C.J., Hsu B.G. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease // *Ther Clin Risk Manag*. 2018. No. 14. P. 1855–1862.
23. Fantuzzi G., Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007. No. 27 (5). P. 996–1003.
24. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2006. No. 189 (1). P. 47–60.
25. McMahon M., Skaggs B.J., Sahakian L., Grossman J., FitzGerald J., Ragavendra N., Charles-Schoeman C., Chernishof M., Gorn A., Witztum J.L., Wong W.K., Weisman M., Wallace D.J., La Cava A., Hahn B.H. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidized lipids // *Ann Rheum Dis*. 2011. No. 70 (9). P. 1619–24.
26. Montazerifar F., Bolouri A., Paghalea R.S., Mahani M.K., Karajibani M. Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease // *Arq Bras Cardiol*. 2016. 107 (4). P. 348–353.
27. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* // 2020. No. 20 (1). P. 474.
28. Liu Y., Gu Y., Shen Y., Lin B., Li Y., He X., Zhang Y., Lu L., Shen W., Zhang Q., Yang K. Association Between Serum Leptin Level and Calcific Aortic Valve Disease // *J Am Heart Assoc*. 2019. No. 8 (19):e012495.
29. Montazerifar F., Bolouri A., Paghalea R.S., Mahani M.K., Karajibani M. Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease // *Arq Bras Cardiol*. 2016. No. 107 (4). P. 348–353.
30. Khafaji H.A., Bener A.B., Rizk N.M., Al Suwaidi J. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings // *BMC Res Notes*. 2012. No 5:262.
31. Schroeter M.R., Eschholz N., Herzberg S., Jerchel I., Leifheit-Nestler M., Czepluch F.S., Chalikias G., Konstantinides S., Schäfer K. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. No. 33 (5). P. 980–987.
32. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr*. 2012. No. 23 (4). P. 222–231.
33. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 2. С. 45–57.
34. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Ч. 1 // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11. № 3. С. 75–84.
35. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 2 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 4. С. 24–35.
36. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роле psck9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // *Молекулярная медицина*. 2021. No. 19 (2). P. 8–15.
37. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis // *Circ Res*. 2016. No. 118 (4). P. 692–702.
38. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 2 (обзор литературы) // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11. № 4. С. 70–82.
39. Choudhury R.P., Lee J.M., Greaves D.R. Mechanisms of disease: macrophage-derived foam cells emerging as therapeutic targets in atherosclerosis // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005. No. 2 (6). P. 309–315.
40. Webb N.R., Moore K.J. Macrophage-derived foam cells in atherosclerosis: lessons from murine models and implications for therapy // *Curr Drug Targets*. 2007. No. 8 (12). P. 1249–1263.
41. Fadini G.P., Simoni F., Cappellari R., Vitturi N., Galasso S., Vigili de Kreutzenberg S., Previato L., Avogaro A. Pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization imbalance in human hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014. No. 237 (2). P. 805–808.
42. Lee M.K., Moore X.L., Fu Y., Al-Sharea A., Dragoljevic D., Fernandez-Rojo M.A., Parton R., Sviridov D., Murphy A.J., Chin-Dusting J.P. High-density lipoprotein inhibits human M1 macrophage polarization through redistribution of caveolin-1 // *Br J Pharmacol*. 2016. No. 173 (4). P. 741–751.
43. Gruen M.L., Hao M., Piston D.W., Hasty A.H. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007. No. 293 (5). P. 1481–1488.
44. Kjerrulf M., Berke Z., Aspegren A., Umaerus M., Nilsson T., Svensson L., Hurt-Camejo E. Reduced cholesterol accumulation by leptin deficient (ob/ob) mouse macrophages // *Inflamm Res*. 2006. No. 55 (7). P. 300–309.
45. 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.
46. Hongo S., Watanabe T., Arita S., Kanome T., Kageyama H., Shioda S., Miyazaki A. Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Aug. No. 297(2). E474–482.
47. Chawla A., Barak Y., Nagy L., Liao D., Tontonoz P., Evans R.M. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation // *Nat Med*. 2001. 7 (1). P. 48–52.
48. Cabrero A., Cubero M., Llaverías G., Alegret M., Sánchez R., Laguna J.C., Vázquez-Carrera M. Leptin down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) mRNA levels in primary human monocyte-derived macrophages // *Mol Cell Biochem*. 2005. No. 275 (1–2). P. 173–179.
49. Surmi B.K., Atkinson R.D., Gruen M.L., Coenen K.R., Hasty A.H. The role of macrophage leptin receptor in aortic root lesion formation // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008. No. 294 (3). E488–495.