

**Азизов В.А., Алекперова А.К., Рагимова А.С., Мамедова В.С., Эфендиева Л.Г., Садыгова Т.А.**

## **НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ – В ЧЁМ ВЗАИМОСВЯЗЬ?**

*Азербайджанский Медицинский Университет,  
кафедра внутренних болезней II,  
г. Баку, Азербайджан*

**Azizov V.A., Alekperova A.K., Ragimova A.S., Mammadova V.S., Efendiyeva L.G., Sadigova T.A.**

## **NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS – WHAT IS THE RELATIONSHIP?**

*Azerbaijan Medical University,  
Department of Internal Diseases II,  
Baku, Azerbaijan*

### **РЕЗЮМЕ**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, которое приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. НЖБП встречается во всех возрастных группах, однако, наиболее подвержены женщины в возрасте 40–60 лет с признаками метаболического синдрома (МС).

После установления диагноза НЖБП пациенты должны быть обследованы на предмет наличия у них сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология.

Изменение представлений о роли и функциях жировой ткани привело к активному научному изучению молекулярных механизмов биосинтеза адипопродуцируемых гормонов, их роли в развитии ожирения, инсулинорезистентности и связанных с ними кардиоваскулярных заболеваний.

Данная область медицинских исследований является перспективной и актуальной, поскольку полученные данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего исследования с получением

### **SUMMARY**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common diseases in hepatology, which leads to a deterioration in the quality of life, disability and death. NAFLD occurs in all age groups, but the most vulnerable are women aged 40–60 years with signs of metabolic syndrome (MS).

After being diagnosed NAFLD patients should be screened for the presence of their associated diseases, such as metabolic syndrome and cardiovascular disease.

During the past years the role and function of adipose tissue was restudied, what led to the active scientific study of the molecular mechanisms of biosynthesis of fat producing hormones and their role in the development of obesity, insulin resistance and associated cardiovascular disease.

All medical researches carried out in this area are promising and relevant, but the data are rather contradictory and require further research to produce new true facts that could form the basis for new diagnostic and therapeutic strategies for metabolic abnormalities in patients with cardiovascular disease.

новых достоверных фактов, которые могут лечь в основу новых диагностических и терапевтических стратегий при метаболических нарушениях у больных с сердечно-сосудистой патологией.

**Ключевые слова:** жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология, метаболический синдром.

**Keywords:** *fatty liver disease, cardiovascular disease, metabolic syndrome.*

## Контактная информация:

<b>Азизов Васадат Али оглы</b>	Азербайджанский Медицинский Университет, заведующий кафедрой внутренних болезней II, профессор Телефон: +994 12 441 33 18 (180) (раб.) +994 50 211 83 82 E-mail: vasadat.azizov@gmail.com
<b>Алекперова Азада Камал кызы</b>	Азербайджанский Медицинский Университет, ассистент кафедры внутренних болезней II, к.м.н. Телефон: +994 50 544 40 81 (моб.)
<b>Рагимова Азада Сахиб кызы</b>	Азербайджанский Медицинский Университет, ассистент кафедры внутренних болезней II, к.м.н. Телефон: +994 50 230 30 72 (моб.)
<b>Мамедова Вафа Сейфулла кызы</b>	Азербайджанский Медицинский Университет, ассистент кафедры внутренних болезней II, к.м.н. Телефон: +994 50 436 10 07 (моб.)
<b>Эфендиева Лейла Галиб кызы</b>	Азербайджанский Медицинский Университет, доцент кафедры внутренних болезней II, к.м.н. Телефон: +994 50 211 20 70 (моб.)
<b>Садыгова Тора Акиф кызы</b>	Азербайджанский Медицинский Университет, доцент кафедры внутренних болезней II, к.м.н.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти [1].

Не так давно тучные люди с «брюшком» и «пышной грудью» считались образами успеха, благосостояния и «сытой жизни». Однако сегодня смело можно утверждать, что лица, чей индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м<sup>2</sup>, умирают преждевременно, а количество связанных с ожирением болезней у них стремительно увеличивается [2]. Не случайно, что ожирение называют «болезнью цивилизации»: по данным Всемирной организации здравоохранения избыточную массу тела имеют до 30% жителей планеты [3]. Все больше свидетельств того, что НЖБП является одной из наиболее часто встречающихся патологий печени в детском и подростковом возрасте [4, 5, 6]. Причина этому – изменение характера питания современного человека с потреблением большо-

го количества богатых жирами продуктов («fast food») и низкая физическая активность. Для развития заболевания большое значение имеет характер распределения жировой ткани. Наиболее опасен абдоминальный тип ожирения с избыточной локализацией жировой ткани в области живота (отражает висцеральное накопление жира).

Понятие НЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных следующими вариантами течения, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (не более 40 г этанола в сутки для мужчин и не более 20 г – для женщин): стеатоз (тип 1) – преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями, стеатогепатит (тип 2) – выраженные воспалительные инфильтраты как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов, стеатофиброз (тип 3) – преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры, стеатоцирроз

— нарушение дольковой структуры печени с наличием узлов-регенератов (тип 4). НЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией [7].

НЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет с признаками метаболического синдрома (МС).

После установления диагноза НЖБП пациенты должны быть обследованы на предмет наличия у них сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология [8].

Согласно рекомендациям International Diabetes Federation (IDF, 2005), обязательным критерием метаболического синдрома является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с 2 из следующих 4 факторов:

- повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;
- повышение АД: систолического АД более 130 мм рт. ст. или диастолического АД более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа.

«Смертельный квартет» – так N.M. Kaplan охарактеризовал в 1989 году это сочетание [9].

С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности (ИР) возрастает риск развития НЖБП. В то же время до 25% больных с НЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства ИР.

Кроме этого, у указанной категории больных по сравнению с контрольной группой отмечается значительное увеличение толщины интимы (ТИ) сонной артерии, которое также признано достоверным субклиническим признаком атеросклероза. Доказано, что величина ТИ менее 0,86 мм связана с низким риском ССЗ, а более 1,1 – с высоким. У пациентов с НЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм.

Другим субклиническим признаком атеросклероза, обнаруженным у больных НЖБП, служит выявление эндотелиальной дисфункции, что подтверждается снижением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с НЖБП. При этом уменьшение этого показателя

коррелирует со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, ИР и других компонентов МС [1].

В ряде работ показано, что НЖБП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от других предикторов и проявлений МС. Это подтверждается несколькими фактами, к которым относится связь НЖБП с концентрацией адипонектина в плазме. На современном этапе внимание ученых многих стран приковано к этим гормоноподобным веществам.

Адипозная ткань традиционно считалась энергосберегающим органом, однако, в последнюю декаду ей была предложена новая роль — в качестве эндокринного органа. В настоящее время жировая ткань рассматривается как активно функционирующая эндокринная ткань, которая способна секретировать большое количество факторов с разнообразными эффектами. Эти факторы, получившие название адипоцитокинов, действуют аутокринно, паракринно или эндокринно, контролируя различные метаболические функции. Изменились представления о роли и функциях жировой ткани, которую рассматривают не только как орган эндокринной регуляции энергетического баланса, но и как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Ведется активный научный поиск молекулярных механизмов биосинтеза адипопродуцируемых гормонов, их роли в развитии ожирения, инсулинорезистентности и связанных с ними кардиоваскулярных заболеваний. Данная область медицинских исследований является перспективной и актуальной, поскольку полученные данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения с получением новых достоверных фактов, которые могут лечь в основу новых диагностических и терапевтических стратегий при метаболических нарушениях у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Адипокинов много, но мы остановимся на некоторых из них.

**Резистин** – полипептидный гормон с молекулярной массой 12,5 кДа, принадлежащий к семейству малых, богатых цистеином, секреторных белков FIZZ (found in inflammatory zone — обнаруженные в зоне воспаления) или RELMs (resistin-like molecules – резистиноподобные молекулы). Он был открыт тремя независимыми друг от друга исследовательскими группами, которые разными путями установили, что резистин является местом приложения противодиабетических препаратов тиазолидиндионов, продуктом секреции жировой ткани и гомологом провоспалительных

белков. У грызунов резистин активно вырабатывается жировой тканью, и его содержание повышено при алиментарном либо генетически обусловленном ожирении [10, 11].

Взаимосвязь между резистином и воспалением у человека отмечена в ряде недавних исследований, в которых было показано усиление выработки адипокина культивированными человеческими моноцитами после воздействия на них провоспалительных цитокинов либо липополисахаридов [12]. Одновременно была зафиксирована прямая корреляция между уровнем резистина в плазме и степенью воспаления. Резистин также коррелирует с маркерами воспаления, в частности с туморнекротическим фактором R2 (TNF-R2) и интерлейкином-6 (IL-6), у пациентов как без СД, так и с СД 2-го типа и является предиктором атеросклероза коронарных артерий у людей [13]. Резистин повышает содержание молекул воспаления в эндотелиальных клетках.

Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний. В качестве подтверждения данной гипотезы следует рассматривать тот факт, что пациенты с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС) имели более высокий уровень резистина в плазме по сравнению с лицами с интактными коронарными артериями (по данным ангиографии). Также была доказана связь между распространением ИБС, развитием диабетической невропатии и высоким уровнем резистина в популяции американских индейцев [14].

**Адипонектин** является специфическим адипокином, т.е. он синтезируется только адипоцитами, а его экспрессия в подкожном жире выше, чем в висцеральном [15]. Адипонектин секретируется в достаточно большом количестве по сравнению с другими адипокинами, средние уровни его в плазме составляют 5–10 мкг/мл [16]. Y. Matsuzawa и соавт. доказали, что экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при ожирении и/или абдоминальном распределении жировой ткани [17]. Возникает своего рода парадокс: чем более выражено ожирение и чем больше адипоцитов, тем меньше вырабатываемого ими адипонектина. Однако до сих пор не ясно, является ли гипoadипонектинемия генетически опосредованной или связана с развитием висцерального ожирения. Но, как бы то ни было, адипонектин может играть ключевую роль в развитии СД, и повышение его уровня рассматривают как прогностический маркер кардиоваскулярных за-

болеваний и СД.

Недавние исследования показали, что уровень адипонектина снижен у людей с АГ [18]. М. Kumada и соавт. обнаружили снижение плазменной концентрации этого белка у больных ИБС. Они предположили, что гипoadипонектинемия может стать новым важным фактором риска развития атеросклероза и его осложнений [19]. Эти данные подтверждает шестилетнее исследование T. Pischon и соавт., которые установили взаимосвязь между высоким уровнем адипонектина плазмы и низким риском развития инфаркта миокарда у мужчин без ранее установленного диагноза ИБС. Интересно, что такая корреляция не зависела от традиционных факторов высокого кардиоваскулярного риска. В частности, эти данные только частично могут объясняться различными уровнями липидов крови и не зависят от наличия воспаления или гликемического статуса в общем [20]. Адипонектин обладает также антиатерогенными свойствами. Он угнетает адгезию моноцитов, снижает их фагоцитарную активность и уменьшает накопление измененных липопротеинов в стенке сосудов [21]. Кроме того, адипонектин уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота [22]. Исходя из этих данных становится очевидным, что гипoadипонектинемия является фактором риска нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что приводит к усилению процессов тромбообразования. Влияние адипонектина на риск сердечно-сосудистых заболеваний требует дальнейшего изучения.

В 1999 году доктор M. Kojima и соавт. из Национального центра сердечно-сосудистых исследований в Осаке (Япония) обнаружили новый пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, способный взаимодействовать с GHS-r, тем самым повышая секрецию соматотропина. Этот гормон был назван грелин (от ghre – расти) [23]. Он синтезируется обкладочными клетками желудка, гипоталамусом [24] и почками [25]. Этот пептид играет важную роль в регуляции голода и энергетического метаболизма, стимулируя прием пищи и провоцируя развитие ожирения. Его уровень увеличивается при голодании, снижении массы тела, калорийности пищи и при гипогликемии. Повышение уровня грелина в плазме крови после снижения веса, вызванного диетой, согласуется с гипотезой, что грелин играет роль в долгосрочной регуляции массы тела [26]. Уровень грелина снижен у лиц с ожирением, СД 2-го типа и АГ [27].

**Ингибитор активатора плазминогена-1** (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) является



важнейшим антагонистом тканевого активатора плазминогена (Tissue Plasminogen Activator, tPA) и урокиназы в плазме. Он относится к группе ингибиторов сериновых протеаз (серпинам) и называется также серпин-1. Концентрация активного PAI-1 в плазме в норме не превышает 0–1,3 нмоль/л. В физиологических условиях он подавляет действие активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу (деструкции тромба), следовательно, увеличение концентрации PAI-1 в плазме ведет к повышению тромбообразования. Ингибитор активатора плазминогена образуется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, адипоцитах, а также в неактивной форме может высвобождаться из тромбоцитов. На сегодняшний день известно, что большинство циркулирующего PAI-1 вырабатывается жировой тканью [28]. Уровень PAI-1 повышен у людей с ожирением; доказана прямая корреляция между его концентрацией и показателями ИМТ, индекса отношения объема талии/объема бедер, не зависящая от пола и возраста [29]. Была обнаружена высокая прямая корреляция между уровнем инсулина и PAI-1. Это свидетельствует о метаболической связи между PAI-1 и инсулинорезистентностью независимо от других факторов риска. Снижение фибринолитической активности на фоне повышения уровня PAI-1 является фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний и СД 2-го типа [30].

**Ангиотензиноген** – сывороточный белок альфа-глобулиновой фракции, является частью ренин-ангиотензиновой системы, играющей ключевую роль в регуляции артериального давления, ренальной гемодинамики, водного и электролитического гомеостаза. Ангиотензиноген является основным субстратом ангиотензинпревращающего фермента. По современным представлениям ангиотензиноген синтезируется не только в печени, но и в адипоцитах, чем объясняется его повышенное содержание при ожирении, причем мРНК ангиотензиногена больше выражена в висцеральных адипоцитах, чем в подкожно-жировой клетчатке [31]. Продукция ангиотензиногена при МС усиливается и положительно коррелирует с АГ.

Доминирующая роль в регуляции энергетического баланса принадлежит структурам мозга, которые чувствительны к эндокринным сигналам, обеспечивающим постоянство запасов жира [32]. Наиболее известным «гормоном жира» является инсулин, имеющий в мозге специфические рецепторы, которые ассоциируются с контролем массы тела [33, 34]. К гормонам и медиаторам нервной системы, влияющим на аппетит и массу тела, относятся также катехоламины, серотонин,

эстрогены, тиреоидный гормон, ангиотензиноген. Установлено, что при повышении активности катехоламинов в центральной нервной системе пищевое поведение снижается. На этом принципе построено применение анорексигенных препаратов, агонистов катехоламинов. Исследована и роль другого нейротрансмиттера – серотонина. Показано, что при повышении его уровня в гипоталамических структурах возникает чувство сытости и аппетит снижается, а при уменьшении, наоборот, повышается. В последние годы получены новые данные, проливающие свет на энергетические механизмы регуляции массы тела. В 1994 году был открыт лептин – белковый гормон, который продуцируется жировой тканью и плацентой под действием гена *ob* (гена ожирения).

Учитывая значительный риск развития сопутствующих ожирению заболеваний и состояний, вполне логично, что при ассоциированной патологии первостепенной целью лечения должно быть снижение избыточной массы тела и устранение других факторов риска. Этого можно достичь с помощью модификации стиля жизни, при необходимости прибегают к дополнительной медикаментозной терапии и хирургическим методам лечения.

Как показано в современных исследованиях, пациенты с МС входят в группу лиц с повышенным кардиоваскулярным риском, что требует их своевременного выявления и лечения. Однако это затруднено из-за отсутствия единой системы диагностических критериев МС. В то же время при выделении строгих критериев МС могут быть упущены важные индивидуальные факторы риска. Однако независимо от используемой системы критериев, все исследователи отмечают рост данной патологии, которая в развитых странах принимает размеры эпидемии. При этом интенсивность развития МС зависит также от этнических и гендерных факторов.

Повышенное внимание, уделяемое фармакогенетике, обусловлено необходимостью выбора эффективных и доступных препаратов, что позволит избежать опасных побочных эффектов. В настоящее время получено недостаточно убедительных данных относительно различной эффективности фармакотерапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Особое внимание следует сосредоточить на медицинских последствиях сочетания ожирения и АГ. В частности, ожирение утяжеляет течение АГ, повышает риск возникновения ранних осложнений со стороны сосудов органов-мишеней, что становится основной причиной инвалидизации и

смертности у этой категории пациентов. Избыточная масса тела у пациентов с АГ усиливает перегрузку мышцы левого желудочка сердца, ускоряя его ремоделирование. Именно ремоделирование миокарда и, как частный случай, гипертрофия левого желудочка рассматриваются специалистами как важный фактор повышенного риска внезапной смерти.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Н. Мехтиев В. Б. Гриневич Ю. А. Кравчук А.В. Браценкова "Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение", Гастроэнтерология, 2008 г., №2
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // *Consilium medicum*. – 2004.
3. WHO. *Prevention and management of the global epidemic of obesity: Report of the WHO consultation on obesity*. – Geneva, 1997.
4. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // *Сучасна гастроентерологія*. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
5. Kistler K.D., Molleston J., Unalp A., Abrams S.H., Behling C., Schwimmer J.B. Symptoms and Quality of Life in Obese Children and Adolescents with Non-alcoholic Fatty Liver Disease Posted: 02/01/2010 // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – 31 (3). – 396-406.
6. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., Lavine J.E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics*. – 2006. – 118 (4). – 1388-93.
7. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) / *Тер. арх.* – 2006. – № 4. – С. 32-38.
8. Greenland P., Knoll M.D., Stamler J. et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events // *JAMA*. – 2003. – V. 290(7). – P. 891-7.
9. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 149. – P. 1514-1520.
10. Muse E.D. Role of resistin in diet induced hepatic insulin resistance / E.D. Muse, S. Obici, S. Bhanot et al. // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 232-239.
11. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – № 5(49). – С. 5-11.
12. . Bokarewa M. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties / M. Bokarewa, I. Nagaev, L. Dahlberg et al. // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 5789-5795.
13. Lehrke M. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans / M. Lehrke, M.P. Reilly, S.C. Millington et al. // *PLoS Med.* – 2004. – Vol. 1. – P. 45.
14. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91(1). – P. 64-68.
15. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 26746-26749.
16. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipospecific gene dysregulated in obesity // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 10697-10703.
17. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 29-33.
18. Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F. et al. Adiponectin and essential hypertension // *J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 507-511.
19. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 85-89.
20. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S. et al. Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291(14). – P. 1730-1737.
21. Matsuda M., Shimomura I., Sata M. et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: The missing link of adipo-vascular axis // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 37487.
22. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injures vascular walls // *Horm. Metab. Res.* – 2000. – Vol. 32. – P. 47.
23. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. – 1999. – Vol. 402. – P. 656-60.
24. Cowley M.A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron*. – 2003. – Vol. 37. – P. 649-661.
25. Mori K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin // *FEBS Lett.* – 2003. – Vol. 486. – P. 213-6.
26. Lee H-M., Wang G., Englander E.W. et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution,

- ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 185-190.
27. Poykko S.M., Kellokoski E., Horkko S. et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2546-2553.
  28. Mertens I., Van Gaal L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3(2). – P. 85-101.
  29. Margaglione M., Cappucci G., d'Addeda M. et al. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18(4) – P. 562.
  30. Wiman B, Andersson T. et al. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20(8). – P. 2019-23.
  31. Aizawa-Abe M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1243-1252.
  32. Van Harmelen V., Ariapart P., Hoffstedt J. et al. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity // *Obes. Res.* – 2000. – Vol. 8. – P. 337-341.
  33. Wood S.C., Seeley R.J. Adiposity signals and the control of energy homeostasis // *Nutrition*. – 2000. – № 13. – P. 894-902.
  34. . Seeley R.J., Schwartz M.W. Neuroendocrine regulation of food intake // *Acta Pediatr. Suppl.* – 1999. – Vol. 88. – P. 58-61.
  35. Woods S.C., Chavez M., Park C.R. et al. The evaluation of insulin as a metabolic signal controlling behavior via the brain // *Neurosci Brobehav Rev.* – 1996. – Vol. 20. – P. 139-144.