

25. Lefournier V., Gatta B., Martinie M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 84. — P. 3401–3402.
26. Lefournier V., Monique M., Vasdev A. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 88. — P. 196–203.
27. Liddle G. W., Island D. P., Ney R. L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1963. — Vol. 111. — P. 471–475.
28. Lin L. Y., Teng M. M., Huang C. I. et al. // J. Chin. Med. Assoc. — 2007. — Vol. 70. — P. 4–10.
29. Machado M. C., deSa S. V., Domenice S. et al. // Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 66. — P. 136–142.
30. Mamelak A., Dowd C., Tyrrell J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 475–481.
31. Miller D., Doppman J. // Radiology. — 1991. — Vol. 178. — P. 37–47.
32. Miller D., Doppman J., Peterman S. et al. // Radiology. — 1992. — Vol. 185. — P. 143–147.
33. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. // J. Endocrine Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 647–672.
34. Obuobie K., Davies J., Ogunko A., Scanlon M. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 23. — P. 542–544.
35. Oldfield E. H., Girton M. E., Doppman J. L. // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 61. — P. 644–647.
36. Oldfield E. H., Chrousos G. P., Schulte H. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 100–103.
37. Oldfield E., Doppman J., Nieman L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 897–905.
38. Sturrock N., Jeffcoate W. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1997. — Vol. 62. — P. 527–528.
39. Swearingen B., Katznelson L., Miller K. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 89. — P. 3752–3763.
40. Teramoto A., Yoshida Y., Sanno N. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 890–893.
41. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Kaskarelis I. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 92. — P. 2080–2086.
42. Utz A., Biller B. M. K. // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 51. — P. 1329–1338.
43. Wajchenberg B. L., Mendonca B. B., Liberman B. et al. // Endocrine Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 752–787.
44. Yanovski J., Cutler G. J., Doppman J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 77. — P. 503–509.

Поступила 09.02.09

© В ШВАРЦ, 2009

УДК 616.13-004.6-092

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза

Бад Колберг, Германия

Ожирение является фактором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве ключевого патогенетического механизма рассматривается воспаление жировой ткани, протекающее с хроническим слабовыраженным системным воспалением, изменением секреции адипокинов и цитокинов, инсулинрезистентностью. В обзоре описаны роль гипoadипонектинемии, повышения секреции лептина, резистина, ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, интерферона-гамма, активации ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе атеросклероза. Характерная для воспаления жировой ткани инсулинрезистентность способствует атеросклерозу путем развития дислипидемии, гипергликемии и артериальной гипертензии. Подчеркнуто значение воспаления периваскулярной жировой ткани и паракринного действия секретирующихся ею цитокинов и хемокинов в развитии атеросклероза.

Ключевые слова: жировая ткань, воспаление, атеросклероз, ожирение, инсулинрезистентность, адипокины.

W. Shwarz

INFLAMMATION OF ADIPOSE TISSUE. PART 3. PATHOGENETIC ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Bad Colberg, Germany

Obesity is a factor contributing to the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. A key pathogenetic mechanism of obesity-associated atherosclerosis is inflammation of the adipose tissue concomitant with mild systemic inflammation, altered secretion of adipokines and cytokines, and insulin resistance. This review is focused on the role of hypoadiponectinemia, enhanced secretion of leptin, resistin, TNF- α , IL-1, IL-6, interferon- γ , and activation of renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis. The stimulatory action of insulin resistance accompanying inflammation of the adipose tissue on evolution of atherosclerosis is mediated through the development of dyslipidemia, hyperglycemia, and arterial hypertension. Other important factors involved in pathogenetic mechanisms of atherosclerosis are inflammation of perivascular fatty tissue and paracrine activity of cytokines and chemokines it releases.

Key words: adipose tissue, inflammation, atherosclerosis, obesity, insulin resistance, adipokines

Число людей с ожирением в последние десятилетия стремительно возрастает. Сегодня во всем мире более 300 млн человек страдают ожирением

(индекс массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м²), еще 800 млн имеют избыточную массу тела (ИМТ 25–30 кг/м²) [24]. Ожирение — известный и независимый фактор риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС). При этом решающим фактором является характер распределения жировой ткани. Висцеральное ожирение сопровождается особенно высоким риском ССЗ. В исследовании Honolulu Heart Study, в котором более 12 лет наблюдали 8000 мужчин, еще почти 20 лет назад было показано, что при избыточном отложении висцерального жира, даже при нормаль-

Сведения об авторах

Шварц Виктор, доктор медицины, профессор, ведущий врач клиники реабилитации "Бад Колберг", руководитель отделения "Сахарный диабет и гастроэнтерологические заболевания"

Для контактов:

Адрес: Schwarz, Viktor Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg D-98663 Bad Colberg
Телефон: ++49-036871 232023
e-mail: schwarzmedizin@web.de

ном ИМТ, риск ИБС существенно повышен [13]. Эти данные подтверждены при измерении окружности талии, отражающей выраженность висцерального ожирения. Аналогичные результаты демонстрирует исследование Interheart, проведенное в 52 странах, в ходе которого выявлено, что абдоминальное ожирение является независимым фактором риска инфаркта миокарда, сопоставимым по значимости с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [65].

В последние годы установлено, что ожирение, в первую очередь висцеральное, сопровождается воспалением жировой ткани (ВЖТ), характеризующимся повышением образования и секреции цитокинов и хемокинов, изменением экспрессии адипокинов. Эти сдвиги способствуют атерогенезу, а также развитию инсулинрезистентности (ИР), которая в свою очередь имеет патогенетическое значение при атеросклерозе и тесно ассоциирована с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. Локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным системным воспалением. Ведущим проявлением этого системного воспаления является повышение уровня маркеров воспаления, в первую очередь С-реактивного белка (СРБ). СРБ является независимым предиктором ССЗ [48]. Лечебные мероприятия, снижающие уровень СРБ, уменьшают риск ССЗ [46].

Морфологические и функциональные проявления ВЖТ описаны в первой части этого обзора [1]. В данном разделе мы представляем результаты научных исследований последнего 10-летия, раскрывающие роль и механизм влияния ВЖТ на развитие атеросклероза.

Жировая ткань метаболически весьма активна и относится к числу высокоvascularизированных тканей, способных регулировать сосудистый тонус [59]. Жировая ткань также является эндокринным органом, секретирующим более 30 гормоноподобных субстанций, регулирующих обменные и иммунные процессы. Причем метаболическая и секреторная активность висцерального жира выше, чем подкожного, что соответствует представлению о его большей значимости в развитии атеросклероза. Примечательно, что периваскулярный жир по своим характеристикам схож с висцеральным. Пространственная близость периваскулярного жира к эндотелию сосудов делает его в свете анализируемой проблемы чрезвычайно интересным.

Патогенетические механизмы развития атеросклероза при ВЖТ

Согласно современным представлениям, в патогенезе атеросклероза решающую роль играет воспаление сосудистой стенки. Начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция, ведущая к повышению проницаемости сосудистой стенки, адгезии лимфоцитов, накоплению липидов и образованию пенистых клеток, пролиферации гладкомышечных клеток, тромбообразованию [54]. В итоге развиваются функциональные и морфологические изменения, соответствующие различным стадиям атеросклероза. ВЖТ реализует свое атеро-

генное действие различными путями. Как хронический слабовыраженный процесс ВЖТ дает эффекты не только локально, но и на системном уровне, включая стенку артериальных сосудов. Повидимому, в этом процессе участвуют иммунные реакции, а также цитокины. Такие адипокины, как адипонектин, лептин, резистин, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), компоненты ренин-ангиотензиновой системы, также участвуют в воспалительной реакции. Однако их патогенетическая роль заключается не столько в активации воспалительного процесса в стенке сосудов, сколько в развитии атерогенных сдвигов метаболизма. Связанное с метаболическими сдвигами развитие ИР, несомненно, играет важную, если не определяющую, роль в патогенезе атеросклероза. Наконец, характерные для ожирения изменения липидного обмена вызывают хорошо известные атерогенные сдвиги в стенке артериальных сосудов.

А. Иммунная система. Макрофаги

В первой части обзора мы описали изменения иммунных клеток при ВЖТ, их активацию и проникновение в жировую ткань [1]. Инициальным фактором этой реакции являются образование и секреция адипоцитами хемокинов. Среди последних наибольшее значение имеет MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и его рецептор CCR2 (chemokine receptor 2). Хемокины способствуют адгезии моноцитов и их проникновению через эндотелий сосудов в экстравазат жировой ткани с последующим преформированием в макрофаги. Аналогичным образом регулируется и осуществляется рекрутирование лейкоцитов. Миграция лейкоцитов контролируется их взаимодействием с эндотелиальными клетками и протекает в ряде последовательных шагов: связывание с адгезивными молекулами, перекатывание (роллинг), активация, прикрепление лейкоцитов к стенке сосуда, экстравазация. Решающими в этом процессе являются адгезивные молекулы, которые экспрессируются на поверхности как лейкоцитов, так и эндотелиальных клеток [18]. Нестимулированные лейкоциты без этих адгезивных молекул не реагируют с сосудистой стенкой. Протеины семейства селектинов (Р-селектин и Е-селектин) обеспечивают первичную активацию лейкоцитов [18], перекатывание (роллинг) лейкоцитов к эндотелию и их связывание с ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule), локализованными на поверхности эндотелиальных клеток. Затем с участием PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) лейкоциты проникают в артериальную стенку и превращаются в макрофаги. Роль макрофагов в прогрессировании атеросклероза довольно хорошо продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Наиболее существенной является их способность секретировать цитокины и хемокины и тем самым поддерживать воспалительный процесс в стенке сосуда. Активированные макрофаги способны к синтезу реактивных форм кислорода. Как полагают, именно эти факторы усугубляют эндотелиальную дисфункцию, способствуют миграции и пролиферации гладко-

мышечных клеток, и в итоге приводят к формированию атеросклеротической бляшки.

Воспалительной реакции в сосудистой стенке и ее инфильтрации способствуют наряду с макрофагами также клетки жировой ткани — адипоциты. Пока не удалось ни *in vivo*, ни *in vitro* разграничить эффекты макрофагов и эффекты клеток жировой ткани. Патогенетическая роль последних в развитии атеросклероза подразумевается, однако убедительных доказательств мы пока не имеем. Особенно подчеркивается значение макрофагов периваскулярного жира. При воспалительной реакции в висцеральном жире число макрофагов резко возрастает и может составлять до 40% всех клеток [62]. Культура макрофагов, полученных из жировой ткани при ожирении, содержит в повышенных концентрациях такие цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Эти же цитокины продуцируются адипоцитами. Разграничить источники цитокинов в жировой ткани практически невозможно. В последнее время все большее распространение находит представление о том, что провоспалительные цитокины при ожирении продуцируются не столько адипоцитами, сколько макрофагами жировой ткани. Цитокины выделяются в кровь и действуют системно. Однако их концентрация в интерстиции жировой ткани в 100 раз выше, чем в плазме крови. Несомненное паракринное действие этих цитокинов может обсуждаться в качестве фактора патогенеза атеросклероза.

Б. Адипокины, цитокины

Изменения секреции адипокинов и цитокинов при ожирении играют патогенетическую роль в развитии атеросклероза, ИР, метаболического синдрома, СД2, а также ВЖТ. С другой стороны, именно ВЖТ придется ведущее значение при нарушении образования и секреции адипокинов и цитокинов. ВЖТ при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина, ИАП-1, апелина, оментина, васпина, ретинолсвязывающего протеина-4, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1), хемокинов (MCP-1, RANTES). Секреция таких адипокинов, как висфатин, адипонектин, при ВЖТ, наоборот, снижена. Степень сдвига уровня этих субстанций коррелирует с ожирением, причем в большей степени с увеличением массы висцерального жира.

Адипонектин играет протективную роль как в отношении сосудистой стенки, так и ИР. При низком уровне адипонектина частота различных ССЗ возрастает. Его секреция снижена у больных с манифестной формой ИБС независимо от возраста, массы тела и других факторов риска [41] и резко уменьшается при остром инфаркте миокарда [36]. Высокий уровень адипонектина ассоциируется с низким риском развития инфаркта миокарда у мужчин и уменьшением риска ИБС у лиц с диабетом [51]. Гипоадипонектиемия сопровождается атерогенным профилем липидов, выражающимся гипертриглицеридемией [30, 60], повышенным уровнем ЛПНП [30] и низким содержанием ЛПВП

[30, 60]. Также выявлена достоверная зависимость между секрецией адипонектина и артериальным давлением, дисфункцией эндотелия, утолщением стенки сосудов.

Антиатерогенное действие адипонектина наглядно демонстрируется на мышах. Его введение животным с индуцированным дефектом этого адипокина тормозило атерогенез [48]. При отсутствии апополипротеина-Е, закономерно сопровождающемся атеросклерозом, введение рекомбинантного адипонектина предотвращало развитие атеросклеротических бляшек. При экспериментальной травме сосудов у мышей без адипонектина наблюдается достоверное утолщение интимы и чрезмерная пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки [37]. Это согласуется с данными об ингибирующем влиянии адипонектина на пролиферацию гладкомышечных клеток. Кроме того, он модифицирует отдельные функции моноцитов/макрофагов: тормозит рост клеток — предшественников миеломоноцитов, фагоцитоз, продукцию ФНО α макрофагами, а также угнетает превращение макрофагов в пенистые клетки — важнейший этап атерогенеза. Адипонектин угнетает адгезию моноцитов к эндотелию, стимулированную ФНО α .

Адипонектин стимулирует в культуре эндотелиальных клеток синтез оксида азота, что может объяснять его положительное влияние при эндотелиальной дисфункции [6]. Этим же механизмом объясняется антиапоптозный эффект адипонектина в отношении эндотелиальных клеток [34]. Он также способствует новообразованию сосудов [45].

Адипонектин ингибирует апоптоз миоцитов и фибробластов сердца при экспериментальном ишемическом стрессе [52]. У мышей с индуцированным дефектом адипонектина ишемия сердца, вызываемая пережиманием сосудов, ведет к более обширному инфаркту, чем у животных контрольной групп [52]. Величина инфаркта коррелировала со степенью усиления апоптоза кардиальных клеток и уровнем экспрессии ФНО α . Введение рекомбинантного адипонектина за 30 мин до пережатия сосудов, во время пережатия и спустя 15 мин достоверно уменьшало размеры инфаркта [52]. Эти результаты обосновывают перспективность применения адипонектина в острый период инфаркта миокарда, особенно в свете того, что последний у людей сопровождается падением секреции данного адипокина [36].

Лептин, как и адипонектин, секретируется лишь адипоцитами. Установлено, что у мышей с дефицитом лептина под влиянием жировой диеты атеросклероз не развивается, в то время как его экзогенное введение усиливает пролиферацию интимы артерий [50]. Лептин способствует оксидативному стрессу, экспрессии адгезивных молекул, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Он также активирует такие воспалительные клетки, как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты и Т-лимфоциты, стимулируя в них секрецию цитокинов [17]. У мышей показано усиление тромбообразования под действием лептина, а на тромбоцитах обнаружены рецепторы лептина. Соответственно лептин оказывает протромбогенный эффект. Наряду с этим из-

вестны антифибринолитические свойства лептина [9]. Этот адипокин может также повышать артериальное давление и способствовать развитию ИР. Перечисленные свойства объясняют проатерогенное действие лептина.

Резистин секретируется макрофагами и коррелирует с маркерами воспалительного процесса. Его уровень в крови повышен у лиц с атеросклерозом и ассоциируется со степенью сужения коронарных артерий. В группе из 879 больных резистин проявил себя как предикатор атерогенеза [47]. Однако другие исследователи у 525 больных не нашли корреляции между уровнем резистина и выраженностью атеросклероза [38]. *In vitro* показано провоспалительное действие этого адипокина. Резистин повышает в эндотелиальных клетках секрецию адгезивных молекул, а также ИАП-1 и вазоконстриктора эндотелина-1. Под действием резистина стимулируется миграция гладкомышечных клеток. Гистохимическим методом показано, что резистин в атеросклеротических бляшках соседствует с макрофагами [28].

Обработка макрофагов резистином приводила к накоплению в них липидов, а также к повышению секреции провоспалительных цитокинов [64].

ИАП-1 тормозит фибринолиз и тем самым способствует образованию тромбов. Это имеет решающее значение для тромбообразования при нарушении целостности атеросклеротических бляшек. У мышей с дефицитом ИАП-1 удлиняется интервал между моментом нарушения целостности бляшек и образованием тромба [14]. Однако при остром инфаркте миокарда не выявлено изменений уровня ИАП-1 в крови.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС). При ВЖТ адипоциты продуцируют в повышенных количествах ренин, ангиотензиноген, ангиотензин-1 (АТ-1) и ангиотензин-2 (АТ-2), рецепторы к ангиотензиногенам, ангиотензинпревращающий фермент. Наряду с известной ролью РАС в развитии артериальной гипертензии также установлено ее значение в атерогенезе. АТ-2, стимулируя экспрессию MCP-1 и других адгезивных молекул, усиливает образование пенистых клеток в стенке сосудов из макрофагов [58]. Введение АТ-2 животным приводило к накоплению макрофагов в стенке артерий. Наконец АТ-2 усиливает метаболизм оксида азота и образование реактивных форм кислорода, что ведет к повреждению сосудов.

ФНО α стимулирует экспрессию адгезивных молекул эндотелия, повышает их эндотелиальными и гладкомышечными клетками, способствуя пролиферации воспалительных клеток в сосудистую стенку. Уменьшает образование оксида азота, что угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [26]. Кроме того, ФНО α повышает уровень СЖК, что благоприятствует как ИР, так и формированию атерогенного липидного профиля. Лечение инфликсимабом (антитела к ФНО α) больных ревматоидным артритом уменьшало эндотелиальную дисфункцию и показатели воспаления [4].

ИЛ-6 также участвует в патогенезе атеросклероза. По-видимому, ведущее значение в механизме его патогенетического действия принадлежит раз-

витию ИР за счет прерывания внутриклеточного сигнального пути инсулина. Кроме того, он стимулирует продукцию триглицеридов. При исследовании 306 больных СД2 старше 40 лет выявлено, что, несмотря на повышенный уровень показателей системного воспаления, выраженность атеросклероза коронарных артерий (определявшегося электронно-компьютерной томографией) коррелирует с уровнем ИЛ-6 в плазме крови, но не с уровнем СРБ [49]. У больных гипертензией установлена тесная корреляционная связь функционального состояния эндотелия и содержания ФНО α и ИЛ-6 в крови. Сделан вывод, что эти цитокины играют важную роль в развитии атеросклероза при системном воспалении.

ИЛ-1. Этот провоспалительный цитокин изучен сравнительно мало. При моделировании атеросклероза у животных находили повышение уровня ИЛ-1 и уменьшение экспрессии рецептора этого цитокина ИЛ-1Ra [43]. Противоположные результаты получены при исследовании у людей: выявлена обратная корреляция между толщиной интимы сонной артерии и содержанием ИЛ-1 в крови [32]. Сообщалось об отрицательной корреляции между продукцией ИЛ-1 и секрецией растворимой фракции эндотелиальных адгезивных молекул. Выраженность коронаросклероза, определявшегося при коронароангиографии, прямо коррелировала с секрецией антагониста рецептора ИЛ-1 [22]. Противоречивость данных пока не позволяет однозначно определить роль ИЛ-1 в патогенезе атеросклероза.

Интерферон-гамма (ИФН- γ) секретируется Т-клетками, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов и играет важную роль в патогенезе атеросклероза [56]. У мышей без этого цитокина замедляется развитие атеросклероза, а введение ИФН- γ его ускоряет. ИФН- γ стимулирует в макрофагах секрецию ФНО α и ИЛ-6 и действует синергично с ними, активизируя продукцию металлопротеиназ, реактивных форм кислорода, факторов роста. Кроме того, ИФН- γ препятствует обратному транспорту холестерина из стенки сосудов, способствует атерогенной модификации липидов, активизирует гликофинголипиды и ганглиозиды, присутствующие в атеросклеротической бляшке. Таким образом, ИФН- γ наряду с ФНО α и ИЛ-6 является не только компонентом иммунной системы, но и играет важную роль в развитии атеросклероза при воспалительном процессе.

В. Инсулинрезистентность

Механизм атерогенеза при ИР связывается с развитием дислипидемии, гипергликемии и гипертензии. Для ИР характерно повышение уровня триглицеридов и снижение содержания ЛПВП в крови. Задолго до развития нарушения обмена глюкозы при ИР повышается уровень СЖК, обусловленный уменьшением угнетения липолиза инсулином [61], а также нарушением накопления жирных кислот в адипоцитах. Увеличение поступления липидов из различных источников (СЖК из жировой ткани; эндоцитоз липопротеинов, богатых триглицеридами; новообразование липидов при липогенезе) ведет к стабилизации аполипопро-

теина В (апоВ), наиболее существенного липопротеина в составе ЛПОНП. При ИР также уменьшена активность липопротеинлипазы, основного медиатора клиренса ЛПОНП. Совокупность чрезмерного поступления жирных кислот и ограниченной деградации апоВ объясняет типичную для ИР гипертриглицеридемию.

Повышение уровня ЛПОНП, богатых триглицеридами, сочетается при ИР с нарушениями метаболизма ЛПВП [20]. За счет активации белка, трансформирующего эстерифицированный холестерол, последний в ЛПВП замещается триглицеридами из ЛПОНП. В результате образуется ЛПОНП, обогащенный холестеролом, и ЛПВП, обогащенный триглицеридами. Последний разрушается печеночной липазой, активированной при ИР. В результате уровень ЛПВП при ИР снижается.

Имеется много доказательств значения повышенного уровня триглицеридов и уменьшение содержания ЛПВП в патогенезе атеросклероза [55]. Усиление атеросклероза при ИР объясняется внедрением атерогенных ЛПОНП в стенку сосудов и нарушением обратного транспорта холестерина из стенки сосудов при недостатке ЛПВП.

Многие лица с ИР имеют повышенный уровень глюкозы, не достигающий показателей, характерных для диабета, однако достаточный для развития атеросклероза. Эпидемиологические наблюдения показали, что имеется прямая корреляция между ССЗ и гликемией, начиная с уровня HbA_{1c} 5% [33].

Значение гипертонии для атерогенеза общеизвестно, хотя при ИР в сравнении с дислипидемией и гипергликемией оно не столь велико. В процентном отношении лиц с гипертонией при ИР меньше, чем лиц с дислипидемией. По-видимому, гипертония при ИР развивается вследствие нейроэндокринных нарушений. Инфузия жирных кислот в портальную вену ведет к активации симпатической нервной системы и повышает артериальное давление у грызунов. Ожирение сопровождается активацией симпатической нервной системы, что может повышать резорбцию натрия [2], обуславливая гипертонию. Кроме того, характерные для ИР гипoadипонектинемия и гиперлептинемия также способствуют повышению артериального давления [2].

Г. Периваскулярная жировая ткань (ПЖТ)

Артерии окружены жировой тканью, которая длительное время рассматривалась как фактор механический, защищающий и поддерживающий сосуд в его ложе. В последнее время показано, что ПЖТ по своим свойствам близка к висцеральному жиру и играет активную метаболическую и эндокринную роль [23]. В ПЖТ обнаружены в довольно большом количестве окончания нервных волокон симпатической нервной системы. Последнее послужило основанием говорить об оси мозг—сосуды, в которой ПЖТ играет центральную роль [23]. Убедительно продемонстрировано, что ПЖТ секретирует вазодилататорные субстанции и уменьшает вазоконстрикторные эффекты таких субстанций, как фенилэфрин, серотонин, ангиотензин II.

Сосудорасширяющее действие ПЖТ осуществляется также путем стимуляции высвобождения оксида азота эндотелиальными клетками и последующей активации кальциевых каналов. Кроме того, в ПЖТ независимым от эндотелия путем образуется пероксид водорода, который способствует последующей релаксации гладкомышечных клеток. У мышей с ожирением вазодилататорные эффекты ПЖТ были ослаблены и улучшались под влиянием аторвастатина [19]. ПЖТ секретирует ИЛ-6, ФНО α , проатерогенные хемокины и пептиды, стимулирующие ангиогенез [57]. Эти факторы, действуя паракринным путем, нарушают функцию и структуру сосудистой стенки, включая стимуляцию хронического воспаления, дисрегуляцию сосудистого тонуса, пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию неоангиогенеза. Таким образом, воспалительный процесс в ПЖТ может играть важную, если не ключевую, роль в развитии атеросклероза и его осложнений при ожирении.

Заключение

До сих пор не совсем ясно, почему при ожирении и связанных с ним МС и СД2 развивается атеросклероз. Из представленного обзора следует, что одним из механизмов может быть ВЖТ. С нашей точки зрения, ВЖТ является первоначальным звеном в цепи изменений, ведущих при ожирении к атеросклерозу. Анализ результатов клинических и экспериментальных исследований позволяет заключить, что атерогенное действие ВЖТ реализуется за счет трех механизмов: 1) путем распространения воспалительной реакции на интиму сосудов (по-видимому, ведущее значение при этом принадлежит воспалению ПЖТ); 2) путем изменения секреции адипокинов, обуславливающим эндотелиальную дисфункцию, гипертензию, протромботический эффект, проатерогенный липидный профиль; 3) путем развития ИР. По-видимому, патогенетическое значение ВЖТ заключается в первую очередь в развитии эндотелиальной дисфункции, инициирующей атерогенез. Несомненно, что и на последующих этапах атеросклероза, вплоть до развития атеросклеротической бляшки и нарушения ее целостности, изменения секреции адипокинов и цитокинов при ВЖТ играют определенную роль: способствуют накоплению липидов в интиме сосудов, образованию пенистых клеток, миграции и увеличению количества гладкомышечных клеток, тромбообразованию.

Исходя из гипотезы о ВЖТ как начальном факторе атеросклероза, профилактические и лечебные мероприятия должны предусматривать воздействие на него. Пока нет специальных методов лечения ВЖТ. Однако поиск таковых с целью последующего применения при атеросклерозе, несомненно, перспективен и будет способствовать решению этой актуальной и современной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц В. // Пробл. эндокринол. — 2009. — № 4. — С. 44—49.
2. Bernal-Mizrachi C. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22. — P. 961—968.

3. Bodles A. M., Varma V., Yao-Borengasser A. et al. // *J. Lipid Res.* — 2006. — M600235—MJLR200.
4. Bosello S., Santoliquido A., Zoli A. et al. // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 833—839.
5. Bullkao C., Ribeiro-Filho F. F., Sanudo A. et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2007. — Vol. 7. — P. 219—224.
6. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 45021—45026.
7. Croci T., Zarini E. // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 150. — P. 559—566.
8. Dagenais G. R., Yi Q., Mann J. F. et al. // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 54—60.
9. Dandona P., Ajada A., Chaudhuri A. et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1448—1454.
10. De J. J., Kooy A., Lehert P. et al. // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 257. — P. 100—109.
11. De Mello V. D., Kolehmainen M., Schwab U. et al. // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, N 2. — P. 192—199.
12. Dessein P. H., Joffe B. I., Singh S. // *Arthr. Res. Ther.* — 2005. — Vol. 7. — P. R634—R643.
13. Donahue R. P., Abbott R. D., Bloom E. et al. // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1. — P. 821—824.
14. Eitzman D. T., Westrick R. J., Xu Z. et al. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 4212—4215.
15. Ersoy C., Kitiyici S., Budak F. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 3. — P. 256—265.
16. Fain J. M., Madan A. K., Hiler M. L. et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 2273—2282.
17. Fantuzzi G., Mazzone T. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 996—1003.
18. Galassi A., Reynolds K., He J. // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 812—819.
19. Gao Y. J. // *Curr. Pharm. Des.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2185—2192.
20. Ginsberg H. N. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 383—392.
21. Gomez-Garcia A., Martinez T. G., Ortega-Pierres L. E. et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2007. — Vol. 60. — P. 1242—1249.
22. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. // *IMAJ.* — 2008. — Vol. 10. — P. 494—498.
23. Guzik T. J., Marvar P. J., Czesnikiewicz-Guzik M., Korbut R. // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 58. — P. 591—610.
24. Haslam D. W., James W. P. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1197—1209.
25. Hannori Y., Suzuki K., Hattori S. et al. // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1183—1188.
26. Hess K., Marx N. // *Diabet., Stoffw. Herz.* — 2007. — Bd 16. — S. 433—440.
27. Johnson J. A., Simpson S. H., Toth E. L. et al. // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 497—502.
28. Jung H. S., Park K. H., Cho Y. M. et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 69. — P. 76—85.
29. Kastelein J. P., Akdim F., Stroes E. S. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, N 14. — P. 1431—1443.
30. Kazumi T., Kawaguchi A., Hirano T. et al. // *Metabolism.* — 2004. — Vol. 53. — P. 589—593.
31. Kempf K., Hector J., Strate T. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2007. — Vol. 39. — P. 596—600.
32. Kerekes G., Szekanecz Z., Der H. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1108. — P. 349—358.
33. Khaw K. T. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141. — P. 413—420.
34. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. e27—e31.
35. Kojima S., Funahashi T., Sakamoto T. et al. // *Heart.* — 2003. — Vol. 89. — P. 667.
36. Kojima S., Funahashi T., Maeuyoshi H. et al. // *Thromb. Res.* — 2005. — Vol. 115. — P. 483—490.
37. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 25863—25866.
38. Kunnari A., Ukkola O., Paivansalo M. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2755—2760.
39. Mahrouf M., Ouslimani N., Peynet J. et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 72. — P. 176—183.
40. Meisner F. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 845—850.
41. Nakamura Y., Shimada K., Fukuda D. et al. // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 528—533.
42. Ohsuzu F. // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2004. — Vol. 11. — P. 313—321.
43. Okamoto M., Ohara-Imaizumi M., Kubota N. et al. // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 516—519.
44. Orio F., Manguso F., Di Biase S. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157. — P. 69—73.
45. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 1304—1309.
46. Paletti R., Bolego C., Poli A., Cignarella A. // *Vasc. Hlth Risk Manag.* — 2006. — Vol. 2, N 2. — P. 145—152.
47. Reilly M. P., Lehrke M., Wolfe M. L. et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 932—939.
48. Ridker P. M. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 363—369.
49. Saremi A., Anderson R. J., Luo P. et al. // *Atherosclerosis.* — Sep. 2008 (интернет-публикация).
50. Schafer K., Halle M., Goeschen C. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 112—117.
51. Schulze M. B., Shai I., Rimm E. B. et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 534—539.
52. Shibata R., Sato K., Pimentel D. R. et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1096—1103.
53. Silswal N., Singh A. K., Aruna B. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 334. — P. 1092—1101.
54. Stirban A., Negrean M. // *Diabet. Stoffw. Herz.* — 2006. — Bd 15. — S. 41—52.
55. Szapary P. O., Rader D. J. // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148. — P. 211—221.
56. Tenger C., Sundborger A., Jawien J. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 791—796.
57. Thalmann S., Meier C. F. // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 75. — P. 690—701.
58. Tahm D. M., Martin M. B., Wang Y. X. et al. // *Physiol. Genom.* — 2002. — Vol. 11. — P. 21—30.
59. Trayhurn P., Wood I. S. // *Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33. — P. 1078—1081.
60. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 239—243.
61. Villena J. A., Roy S., Sarkadi-Nagy E. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 47066—47075.
62. Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796—1808.
63. Xiang A. H. et al. // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 517—522.
64. Xu W., Yu I., Zhou W. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 351. — P. 376—382.
65. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364. — P. 937—952.

Поступила 04.02.09