

Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння

Ключові слова:

гормони жирової тканини, гіпертонічна хвороба, ожиріння.

Нині ожиріння (ОЖ) зараховують до найпоширеніших неінфекційних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), надлишкову масу тіла (НМТ) мають приблизно 30 % мешканців планети, а 7 % населення земної кулі (250 млн чоловік) хворі на ОЖ. В економічно розвинених країнах кожен третій мешканець має масу тіла, яка більш ніж на 15 % перевищує норму [3].

Тривалий час фахівці в галузі патофізіології, біології, ендокринології та кардіології намагаються з'ясувати роль різноманітних гормональних та нейроендокринних систем, що регулюють енергетичний баланс і стан жирової тканини організму, при цьому все більша увага приділяється проблемі ОЖ і пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань. Зокрема, ОЖ слугує провідним чинником виникнення артеріальної гіпертензії (АГ). Приєднання АГ потенціює розвиток органних порушень, призводячи до гіперплазії та гіпертрофії гладеньком'язових волокон судин, активації синтезу колагену, що сприяє прогресуванню атеросклерозу, унаслідок чого судини стають більш жорсткими [5].

До недавнього часу вважали, що адипоцити становлять собою лише пасивну тканину для зберігання додаткової енергії у вигляді жиру. Проте сьогодні існують незаперечні докази того, що адипоцити можуть функціонувати як ендокринні секреторні клітини. Ще однією важливою особливістю є той факт, що кожен адипоцит пов'язаний із судиновою мережею, а це означає, що адипоцитокіни, виділені з адипоцитів, з легкістю потрапляють у системний кровообіг [13].

Основна роль адипоцитів полягає в запасанні тригліцеридів (ТГ) у періоди надлишку надходження калорій і в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують споживання. У жирових клітинах регулювання цих процесів зазнає безпосереднього впливу гормонів, цитокінів та інших чинників, які беруть участь у метаболізмі енергії. Жирова клітина здатна синтезувати численні біологічно активні речовини — адипоцитокіни [1, 13].

Найцікавіша з властивостей адипоцитокінів — участь у процесах імунного запалення. Літературні дані свідчать про зв'язок між АГ та запальним процесом, який поглиблюється на тлі НМТ. Найвагомими біологічними маркерами запального процесу — С-реактивний протеїн (СРП), прозапальні цитокіни та ін. Встановлено, що при хронічній активації імунної відповіді спостерігається активація «прозапальних» елементів: фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкінів-6, 1 β , 8, 12, 15, 7 (ІЛ-6, 1 β , 8, 12, 15, 7) — і відносна недостатність синтезу «протизапальних»: інтерлейкіна-4 і 10 (ІЛ-4 і -10), антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), трансформувального фактора росту- β 1 (ТФР- β 1). На сьогодні відомі більше 50 адипокінів, вони гетерогенні за структурою та властивостями. Маючи паракринний, аутокринний і ендокринний



**О.Я. Бабак,
А.О. Андрєєва**

Харківський національний медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Андрєєва Анастасія Олександрівна
аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 та клінічної фармакології

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 720-63-03
E-mail: sunorion.anastasya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
4 лютого 2013 р.

механізми дії, адипокіни впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, згортання, імунітету, ангиогенезу, стан кісткової тканини, пухлинного росту та ін. [7, 9].

Такі цитокіни, як ІЛ-6 та ФНП- α , утворюються жирною тканиною та можуть впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Синтез цих сполук зростає пропорційно до ступеня ОЖ й залежить від розподілу жирової тканини. Внутрішньовенне введення ІЛ-6 у людини супроводжується підвищенням рівня вільних жирних кислот і гліцеролу в сироватці крові, що є наслідком його впливу на ліполіз жирової тканини [2, 16].

ФНП- α активує лімфоцити, що беруть участь у запальних реакціях, та викликає експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліоцитів, наслідком чого стає адгезія нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів з розвитком запальної інфільтрації судинної стінки. Цей цитокін — потужний фактор активації перекисного окиснення ліпідів, який активує систему згортання крові, посилює тромbogenну й вазоконстрикторну активність ендотелію, знижує синтез оксиду азоту (NO), активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) і потенціює підвищення жорсткості артеріального русла [8, 11].

Збільшення сироваткового рівня СРП при кардіальній патології пов'язують із несприятливим прогнозом. Дисбаланс цитокінової мережі призводить до розвитку судинних порушень, заснованих на дисфункції ендотелію, вазоконстрикції, зростанні перекисного окиснення ліпідів, гіперкоагуляції [1, 16].

У клінічному дослідженні за участю 306 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу було виявлено, що вираженість атеросклерозу коронарних артерій (визначалась комп'ютерною томографією) корелює з рівнем ІЛ-6 у плазмі крові, але не з рівнем СРП, незважаючи на підвищений рівень показників системного запалення. При АГ виявлено кореляційний зв'язок функціонального стану ендотелію і вмісту ФНП- α та ІЛ-6 у крові. Вважають, що саме ці цитокіни відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу на тлі системного запалення [11, 18].

Порушення балансу між проти- і прозапальними молекулами слугує базою для формування дисфункції ендотелію з подальшим розвитком серцево-судинних захворювань, ОЖ та ЦД 2 типу. Постійно зростає кількість відкритих дослідниками речовин, що секретуються в адипоцитах, серед яких також можна назвати адипонектин, ангіотензиноген, ангіотензин-ІІ, інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), TGF- β , оментин, апелін, резистин та ін. [22].

Відомо, що жирова тканина володіє власною РААС, яка відіграє значну роль у функціонуванні жирової тканини. Адипоцити здатні синтезувати всі компоненти РААС. Вони також стимулюють рецептори АТ-ІІ, збільшуючи їх афінність до паракринного АТ-ІІ. Наявність взаємозв'язку між рівнем ангіотензиногену, ОЖ та АГ показана в експерименті на трансгенних мишах, які експресують надлишок ангіотензиногену в жировій тканині. При цьому на тлі вісцерального ОЖ у них спостерігається підвищення АТ. Припускають, що локальний ангіотензиноген може бути фактором росту адипоцитів. Так, було показано, що при збільшенні рівнів 11-бета-гідроксистероїдної дегідрогенази, яка бере участь в утворенні кортизолу, розвивається АГ з усіма ознаками метаболічного синдрому. Водночас у жінок з ОЖ виявлена гіперекспресія гена, який кодує ренін, АПФ, рецептори до АТ-ІІ 1-го типу в підшкірній абдомінальній жировій тканині. Активність тканинної РААС пов'язана із синтезом адипокінів і жирової тканини. Доведено, що АТ-ІІ викликає експресію лептину в адипоцитах, що притаманно лише локально-синтезованому АТ-ІІ на відміну від системного АТ-ІІ [6].

Активация локальної РААС має особливе значення в поєднаному розвитку як гіпертензії з ураженням органів-мішеней, так й інсулінорезистентності (ІР) із супутніми метаболічними порушеннями. У цих умовах спостерігається підвищена активність NADPH-оксидази, підвищений вміст активних форм кисню, перекисів ліпідів, зростає експресія ФНП- α та СРП, посилюється апоптоз у поєднанні з порушенням функції ендотелію та розвитком ІР, запалення, проліферації і фіброзу в серці, судинній стінці й нирках. У той же час блокада рецепторів АТ-ІІ 1-го типу (АТ1-R) і мінералокортикоїдних рецепторів запобігає активації каскаду оксидантного стресу, розвитку ІР, ремоделювання судинної стінки й серця навіть за збереження підвищеного АТ. У дослідженні, проведеному на біоптатах коронарних артерій людини, встановлена виражена активація локальної РААС із продукцією А-ІІ, посиленням синтезом ІЛ-6 у макрофагах і гладеньком'язових клітинах (ГМК). У бляшках відзначена поєднана експресія АТ-ІІ і його рецепторів, а також ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), ІЛ-6 і CD68-позитивних макрофагів. Раніше показано, що підвищений рівень ІЛ-6 у крові й судинної стінки сприяє розвитку в останній локального запалення, синтезу в макрофагах, що інфільтрують ділянку ураження, моноцитарного хемотаксичного чинника (MCP)-1, матриксних металопротеїназ — ферментів, що руйнують сполучнотка-

нинний матрикс, експресії адгезивних молекул і цитокінів типу ІЛ-1 та ФНП- α з дестабілізацією бляшки й розвитком гострого коронарного синдрому [4].

Цікаво, що зменшення рівня ІЛ-6 та збільшення протизапального цитокіну ІЛ-4 спостерігається в разі психоемоційного напруження, що призводить до вірогідного стовщення судинної стінки [10].

Останнім часом ідентифікований ще один гормон жирової тканини — вісфатин, ген якого експресується у вісцеральному жирі і сприяє його подальшому накопиченню. Вісфатин — це пептид, який спочатку було виявлено в печінці, скелетних м'язах, кістковому мозку як фактор росту попередників В-лімфоцитів. Це зумовило такі назви цієї біологічно активної речовини, як PBEF (precursor B-cell enhancing factor) і eNampt (extracellular forms of nicotinamide phosphoribosyltransferase). Етап утворення нікотинаміду фосфорибозилтрансферази (Nampt) — це стадія, що лімітує швидкість реакції утворення нікотинаміддинуклеотиду (NAD, НАД). Nampt має внутрішньоклітинну (iNampt) і позаклітинну (eNampt) форми. Остання виявляє інсуліноміметичну активність під час зв'язування з рецепторами інсуліну в тканинах і названа вісфатином. Вісфатин синтезується не лише клітинами білої жирової тканини, а й ендотоксиннеповноцінними нейтрофілами, в яких вони попереджають апоптоз через механізми, опосередковані каспазою-3 і -8 [15, 19].

Не виключено, що вісфатин виявляє свою біологічну дію не тільки через специфічні рецептори, а й через інсулінові рецептори. мРНК вісфатину визначається в моноядерних клітинах крові у хворих на ЦД 2 типу, у яких її кількість у декілька разів вище порівняно із хворими на діабет із дефіцитом маси тіла або практично здоровими особами. Рівень вісфатину в циркуляційних клітинах крові має пряму кореляцію з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії та індексом ІР. Вважається, що вісфатин бере участь у патогенезі судинних ускладнень діабету й атерогенезі. У клінічних дослідженнях не було виявлено змін рівнів вісфатину в разі перорального глюкозотолерантного тесту в здорових осіб з ОЖ, тимчасом як вихідні його показники були вищими в цієї групи обстежених порівняно зі здоровими. За іншими даними, не було виявлено кореляційних зв'язків між рівнем вісфатину та НМТ [21].

Показано, що при гестаційному ЦД відбувається зниження концентрації вісфатину в плазмі крові, що може свідчити про його роль у патогенезі цієї патології, однак потрібні подальші ек-

периментальні дослідження для прояснення цього механізму. Водночас інші дослідники вважають підвищені рівні вісфатину чинником розвитку ЦД. Існують дані, що підтверджують роль вісфатину в розвитку ЦД. При цьому рівні вісфатину були вірогідно вищими у хворих на ЦД порівняно з контролем та хворими на ЦД, що мали макроангіопатію. Цікавий факт незначних відмінностей між вмістом указанного адипокіну в таких хворих із судинними ураженнями порівняно з контролем. Відношення вісфатин/інсулін зменшується за наявності ОЖ. Таким чином, роль вісфатину в регуляції ліпідного та вуглеводного обмінів до кінця не з'ясована й активно обговорюється [12].

Встановлено, що циркуляційні рівні вісфатину тісно корелюють із накопиченням жирової тканини, рівень мРНК вісфатину підвищується в ході диференціації адипоцитів, а його синтез регулюється кількома факторами, зокрема глюкокортикоїдами, ФНП- α , ІЛ-6, гормоном росту. Вісфатин індукує хемотаксис і продукцію ІЛ-1 α , ФНП- α , ІЛ-6 і спільно з цими молекулами стимулює CD14⁺ та підвищує здатність моноцитів до проліферації. Доведено, що хондроцити людини можуть продукувати вісфатин, синтез якого підвищується під впливом ІЛ-1 α та індукує надмірне вивільнення простагландину E2, інших запальних медіаторів. Крім того, вісфатин виконує катаболічну функцію в суглобовому хрящі й може відігравати важливу роль у патогенезі остеоартрозу, який має спільні ланки патогенезу з АГ. Зокрема, рівень вісфатину, що циркулює, вищий у пацієнтів з ревматоїдним артритом, ніж у здорових людей [14].

Вважають, що за атеросклеротичного ураження коронарних артерій збільшується синтез вісфатину макрофагами. Імуногістологічними дослідженнями показано високий вміст вісфатину в ліпідному ядрі нестабільної бляшки порівняно зі стабільною бляшкою. В іншому дослідженні показано збільшення рівнів вісфатину за наявності ІХС чи гострого коронарного синдрому. Отримані дані свідчать про залученість вісфатину до ліпідного метаболізму, що підтверджується виявленим взаємозв'язком між рівнем вісфатину та ліпопротеїдів високої щільності у здорових добровольців з ОЖ [20].

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між вісфатином та ендотеліальною функцією за оцінкою потікопосередкованого чи нітрогліцеринопосередкованого розширення судин. В експерименті досліджували вплив вісфатину на скоротливість ізольованих кровоносних судин у щурів. Виявлено, що попередня обробка вісфатину гальмується NA-індуктазою й зале-

жить від кількості скорочень аорти у щурів. Крім того, було виявлено, що в аорті й мезентеріальних артеріях вісфатин безпосередньо викликає ендотеліалезалежне розширення судин, яке опосередковано виробляє ендотеліальне NO (eNO). Вісфатин стимулює виробництво NO. Незважаючи на проведені експериментальні дослідження, немає єдиного погляду стосовно ефектів вісфатину, оскільки він, з одного боку, викликає судинне запалення, а з іншого — розширення кровоносних судин [17, 22].

Останнім часом китайські дослідники встановили більш високі концентрації вісфатину в крові в пацієнтів, що перенесли інсульт, що може означати роль цієї біологічно активної речовини в ураженні судинної стінки. Можливо, підґрунтям для такого висновку слугують нещодавно опубліковані результати дослідження, в якому припускається роль вісфатину у формуванні АГ [21].

Висновки

Таким чином, новий адипокін вісфатин виступає пре- β -клітинним специфічним фактором з інсуліноподібними властивостями, вивчення ефектів якого відкриває нові горизонти в дослідженні кардіоваскулярної патології. Це зумовлено тим, що жирова тканина метаболічно досить активна, добре васкуляризована, що робить її здатною регулювати судинний тонус. Жирова

тканина — це також ендокринний орган, який секретує низку гормоноподібних речовин, що регулюють обмінні та імунні процеси. До того ж метаболічна й секреторна активність вісцерального жиру вища, ніж підшкірного. Відповідно, патогенетична роль вісцерального жиру в розвитку АГ і ІР більш значуща. Прикметно, що периваскулярний жир за своїми характеристиками схожий на вісцеральний. Просторова близькість периваскулярного жиру до ендотелію судин робить його у світлі аналізованої проблеми надзвичайно цікавим.

Дослідження є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: «Оптимізувати діагностику та корекцію судин ураження у хворих на гіпертонічну хвороба у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (номер держреєстрації 0112U002385).

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у цьому напрямку, поглиблене вивчення вуглеводного та ліпідного обмінів, а також вплив їх на судинне ураження під час використання антигіпертензивної терапії, дасть змогу ретельніше підходити до лікування пацієнтів з досліджуваною патологією, а також виокремити найвагоміші чинники розвитку серцево-судинного ризику та попередити можливі ускладнення.

Список літератури

- Біловол О.М., Ковальова О.М., Попова С.С. та ін. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога.— Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009.— 619 с.
- Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты.— К.: «Четверта хвиля», 2009.— 416 с.
- Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты.— М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006.— 456 с.
- Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В. и др. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты.— Харьков, 2007.— 226 с.
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска // Сердце.— 2010.— Т. 9, № 3 (53).— С. 156—160.
- Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертония: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата.— М., 2012.— 80 с.
- Ощепкова Е.В., Дмитриева В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив.— 2007.— № 12.— С. 18—25.
- Серебрянников С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // Сибирский медицинский журнал.— 2008.— № 8.— С. 5—9.
- Флизер Д. Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа у пациентов с гипертонией и сосудистым микровоспалением // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2010.— Т. 9 (7).— С. 14—20.
- Шаврин А.П., Хомаева Я.Б., Головский Б.В. Значение психоэмоциональных факторов в развитии иммунной недостаточности, инфицирования организма и изменении сосудистой стенки у практически здоровых лиц с факторами риска // Цитокины и воспаление.— 2010.— Т. 9, № 4.— С. 23—27.
- Bosello S., Santoliquido A., Zoli A. et al. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol.— 2008.— Vol. 27.— P. 833—839.
- Jacques C., Holzenberger M., Mladenovic Z. Proinflammatory Actions of Visfatin / Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt) Involve Regulation of Insulin Signaling Pathway and Nampt Enzymatic Activity // The Journal of Biological Chemistry.— 2012.— Vol. 287.— P. 15100—15108.
- Gelsinger C., Tschoner A., Kaser S., Ebenbichler C.F. Adipokine update— new molecules, new functions // Wien. Med. Wochenschr.— 2010.— Vol. 160 (15—16).— P. 377—390.
- Gosset M., Berenbaum F., Salvat C. et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: Possible influence on osteoarthritis // Arthritis Rheum.— 2008.— Vol. 58 (5).— P. 1399—1409.
- Luis D.A., Ballesteros M., Ruiz E. et al. Visfatin in obese patients, relation with cardiovascular risk factors, a cross sectional study // Med. Clin. (Barc.).— 2011.— Vol. 137 (5).— P. 199—203.
- Montecucco F., Pende A., Quercioli A. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension // J. Nephrol.— 2011.— Vol. 24.— P. 23—34.
- Cirillo P., Maresca F., Vito Di Palma Adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease: Who is guilty? // World J. Hypertens.— 2012.— Vol. 2 (1).— P. 13—21.
- Saremi A., Anderson R.J., Luo P. et al. Association between IL-6 and the existent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) // Atherosclerosis.— 2009.— Vol. 203.— P. 610—614.

19. Sethi J.K. Is PBEF/Visfatin/Nampt an authentic adipokine relevant to metabolic syndrome? // *Curr. Hypertens. Rep.*— 2007.— Vol. 9.— P. 33—38.
20. Taşkesen D., Kirel B., Us T. Serum visfatin levels, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*— 2012.— Vol. 4 (2).— P. 76—81.
21. Wang P., Vanhoutte P.M., Miao C.Y. Visfatin and cardiocerebrovascular disease // *Cardiovasc. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 59 (1).— P. 1—9.
22. Yamawaki H. Сосудистые эффекты новых адипоцитокинов: фокус на сосудистую констрикцию и воспалительные реакции // *Biol. Pharm. Bull.*— 2011.— Vol. 34 (3).— P. 307—310.

О.Я. Бабак, А.А. Андреева

Гормональные изменения жировой ткани у больных гипертонической болезнью и ожирением

По данным ВОЗ, избыточной массой тела страдает приблизительно 30 % населения планеты, а 7 % населения земного шара страдает ожирением. На сегодняшний день существует доказательство того, что жировая ткань обладает ауто- и паракринными свойствами и способна синтезировать множество биологически активных веществ — адипоцитокинов, участвующих в процессах иммунного воспаления. Многие исследования свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь между артериальной гипертензией и воспалительным процессом, которая усиливается на фоне избыточной массы тела. Последнее время идентифицирован еще один гормон жировой ткани — висфатин, обладающий инсулиномиметической активностью. Уровень висфатина имеет прямую корреляцию с индексом массы тела, окружностью талии и индексом инсулинорезистентности. Считается, что висфатин участвует в патогенезе сосудистых осложнений диабета и атерогенеза. Несмотря на проведенные экспериментальные исследования, не существует определенной точки зрения по поводу эффектов висфатина, поскольку он, с одной стороны, вызывает сосудистое воспаление, а с другой — расширение кровеносных сосудов. Таким образом, авторами обобщены сведения о гормоне висфатине, показана его роль в углеводном и липидном обменах, а также его неоднозначное влияние на эндотелиальную функцию сосудов.

O.Ya. Babak, A.O. Andreeva

The hormonal changes in adipose tissue in patients with hypertension against the background of obesity

According to the World Health Organization data, near 30 % of the planet population suffer currently from the overweight, and 7 % of the Earth population are obese. Today it is well established that adipose tissue has the auto-and paracrine properties and the ability to synthesize many biologically active substances — adipocytokines, involved in the processes of immune inflammation. Many studies have shown the relationship between hypertension and inflammation, which is enhanced against the background of overweight. Recently the new hormone has been identified in the fatty tissue, visfatin which possesses an insulin mimetic activity. The level of visfatin directly correlates with body mass index, waist circumference and insulin resistance index. It is believed that visfatin is involved in the pathogenesis of vascular complications of diabetes and atherosclerosis. In spite of the carried out experimental studies, there is no definite point of view on the visfatin effects as from the one hand it causes vascular inflammation, and from the other, dilation of blood vessels. Thus, the authors summarized the information on the hormone visfatin, its role in carbohydrate and lipid metabolism as well as its ambiguous effect on vascular endothelial function has been shown.