

Л.В. Щекатурова, О.С. Ларін, М.Л. Кирилюк, О.Е. Третяк, А.В. Підаєв

## РОЛЬ ЛПОЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Останніми десятиріччями наукові інтереси багатьох дослідників світу зосереджено на вивченні патологічних чинників, пов'язаних багатьма механізмами в єдину констеляцію, що визначається як метаболічний синдром (МС). Метаболічний синдром належить до "хвороб цивілізації" та ідентифікується як головна причина захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у світі. Поняття МС визначено як стан, що характеризується збільшенням маси вісцерального жиру, гіперінсулінемією (ГІ), інсулінорезистентністю (ІР), порушеннями вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну та артеріальною гіпертензією (АГ) [23].

Поява наприкінці минулого століття на сторінках наукових видань поняття "метаболічний синдром" дала початок дослідженню даної проблеми. 1988 року G.M. Reaven висловив припущення, що ІР і ГІ залучено до патогенезу таких поширених захворювань, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, АГ та ішемічна хвороба серця (ІХС). Він запропонував термін "синдром Х" для позначення кластера метаболічних чинників, об'єднаних ІР, що мають тенденцію до акумуляції в однієї особи. Гормонально-метаболічні порушення за цього синдрому мають агресивну атерогенну спрямованість [1]. N. Kaplan назвав фінальні стадії цієї комплексної хвороби "смертельним квартетом" (ожиріння, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцидемія та гіпертензія), маючи на увазі її несприятливий перебіг і наявність невідворотних судинних ускладнень [2]. A. Regensteiner, описуючи прогностичні аспекти МС, назвав його "good life syndrome" – "синдром благополуччя" (насиченості) [3].

Наразі дослідження МС набуло особливої актуальності у зв'язку з пандемічним характером його поширення [4]. Для сучасної епідеміологічної ситуації характерною є висока поширеність МС серед населення в усіх країнах світу, частота його коливається від 10,6% у Китаї до 24% у США [7, 8]. У США, наприклад, МС

реєструється у 22,8% випадків серед чоловіків і у 22,6% – серед жінок. Він діагностується у 4,6% випадків серед осіб із нормальною вагою, у 22,4% – із надмірною та у 59,6% – серед осіб, які мають ожиріння.

Імовірність розвитку МС збільшується з віком. Поширеність МС серед осіб віком понад 20 років становить 14-24%, а після 50 років імовірність захворювання зростає до 50-60% [6-8]. Метаболічний синдром може бути повним, коли він маніфестує всіма відомими порушеннями, або неповним, коли виявляються окремі його складові [25].

До теперішнього часу не розроблено цілісної концепції етіології, патогенезу, клінічних проявів метаболічного синдрому, не існує єдиної думки щодо основоположної причини порушень обміну. Спільна конференція Американської асоціації серця, Національного інституту серця, легенів і крові та Американської діабетичної асоціації з наукових проблем, пов'язаних із лікуванням МС (2004), виділила потенційні групи етіологічних чинників: ожиріння та зміни жирової тканини, резистентність до інсуліну, сукупність незалежних чинників (печінкової, судинної та імунної природи), які впливають на розвиток специфічних компонентів метаболічного синдрому [5].

Існуючі уявлення про патогенез МС укладаються в рамки трьох теорій [95]. Найстаріша з них – глюкоцентрична. Наприкінці 80-х рр. ХХ ст. їй на зміну прийшла ліпоцентрична теорія. Сьогодні активно розвиваються дослідження в руслі ліпокінової теорії МС. Згідно з глюкоцентричною гіпотезою, в основі розвитку як ЦД 2-го типу, так і МС лежить єдиний патологічний процес – ІР периферичних тканин, наслідком чого є ГІ. Відповідно до ліпоцентричної теорії, ключову роль у розвитку МС відіграє абдоминально-вісцеральна жирова тканина (ЖТ). Андроїдне ожиріння розглядається як "генератор" і один з основних компонентів МС. Після виявлення ендокринних функцій ЖТ і надто після від-

криття гіпоталамо-ліпоцитарної нейроендокринної вісі та ролі лептину ліпоцентрична теорія патогенезу МС трансформувалася в ліпокінову теорію, згідно з якою головною ланкою МС є надлишок жиру, що перевищує можливості ліпоцитів щодо його безпечного зберігання. Це викликає "виплеск" ліпідів за межі малих ліпоцитів підшкірного жиру та вичерпання можливостей їх проліферації. Порушується диференціювання субкутанних ліпоцитів. Ліпогенез викликає їх гіпертрофію, а потім, після вичерпання резервів депонуючої функції підшкірної ЖТ, жир переміщується в абдомінальні ліпоцити [95].

Згідно з Рекомендаціями ВНОК (2008), основним критерієм МС є абдомінальне ожиріння (окружність талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок). До додаткових критеріїв належать: АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст., рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності  $>3$  ммоль/л, ліпопротеїнів високої щільності  $<1$  ммоль/л для чоловіків або  $<1,2$  ммоль/л для жінок, тригліцеридів  $>1,7$  ммоль/л, гіперглікемія натще  $\geq 6,1$  ммоль/л, порушення толерантності до глюкози – глюкоза плазми через 2 год. після приймання 75 г глюкози  $\geq 7,8$  і  $\leq 11,1$  ммоль/л. Поєднання основного критерію та 2 додаткових вказує на наявність метаболічного синдрому.

Патогенез МС тісно пов'язано зі збільшенням синтезу інсуліну під впливом фізіологічних стимуляторів – глюкози, амінокислот, жирних кислот й ацетилхоліну. Внаслідок цього збільшується утворення та накопичення речовин великої молекулярної маси: глікогену, жирів, білків, нуклеїнових кислот, глікозаміногліканів. Прогресування ГІ призводить до посилення мітогенної дії інсуліну, що виявляється в експресії генів-стимуляторів синтезу ДНК, РНК, тканиноспецифічних білків і до індукції процесів клітинного росту та диференціювання у цілому. ГІ, у свою чергу, призводить до розвитку ІР, що так само є стимулом до збільшення продукції інсуліну. Порочне коло замикається [24].

Одним із прогностично несприятливих компонентів МС є порушення метаболізму глюкози, яке на початкових етапах проявляється ІР, гіперглікемією натще або порушенням толерантності до глюкози (ПТГ). За даними низки досліджень, саме гіперглікемія, надто прандіальна, та ПТГ відіграють важливу роль у розвитку ССЗ і в передчасній смертності [44].

Інсулінорезистентність, за сучасними уявлен-

нями, є чинником, що ініціює весь метаболічний каскад. ІР характеризується зниженням чутливості тканин до інсуліну за його достатньої концентрації в крові внаслідок дефектів рецепторних білків, які передають сигнали інсуліну всередину клітин. ГІ, з одного боку, є компенсаторною, з іншого – патологічною, сприяючи виникненню та розвитку метаболічних, гемодинамічних й органних порушень. Важливу роль у розвитку і прогресуванні ІР відіграє збільшення маси тіла, що призводить до розвитку абдомінально-вісцерального ожиріння [12, 13].

Ожиріння асоціюється з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу, атеросклерозу, ІХС, жовчокам'яної хвороби, деяких форм раку. В основі розвитку ожиріння лежить переважання надходження енергії з їжею над енергетичними витратами організму – енергетичний дисбаланс, який є наслідком неадекватної взаємодії генетичних чинників і чинників довкілля [76]. Ожиріння супроводжується протромбічними та прозапальними станами, гіпертензією, дисліпідемією, гіперглікемією, ІР. За даними Фремінгемського дослідження, імовірність розвитку АГ та іншої серцево-судинної патології в осіб із надмірною масою тіла на 50% вища, ніж із нормальною. Наразі є переконливі дані про те, що ожиріння може бути як незалежним чинником ризику, так і обтяжливим моментом, що істотно погіршує перебіг і прогноз ССЗ.

Отже, метаболічний синдром – це комплекс взаємозв'язаних порушень вуглеводного та жирового обміну, що асоціюються з ураженням ендокринної та серцево-судинної систем, в основі розвитку яких лежить зниження чутливості тканин до інсуліну. Провідним компонентом, патофізіологічним підґрунтям та об'єднуючим чинником більшості симптомів, що описуються в рамках метаболічного синдрому, є резистентність периферичних тканин до дії інсуліну, що тісно корелює з більшістю метаболічних порушень. Окрім цього, як тло МС розглядають хронічну активацію імунної системи, порушення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, хронічний стрес (навіть зумовлений власне ожирінням), що спричинюють зміни у функціональній активності адипокінів, які секретуються адипоцитами [10, 11].

Уявлення про жирову тканину як про інертний орган, функцією якого є лише накопичення та зберігання енергетичного субстрату, вже давно залишилось у минулому. Дослідження остан-

ніх років довели, що ЖТ бере активну участь у метаболічних процесах і продукує величезну кількість гормонально активних речовин, які справляють різноманітну біологічну дію та можуть впливати на активність метаболічних процесів у тканинах організму як безпосередньо, так і опосередковано через нейроендокринну систему, взаємодіючи з гормонами гіпофіза, катехоламінами, інсуліном [14, 15]. Разом із динамікою поглядів на ЖТ іноді діаметрально протилежним чином мінялися й уявлення про функціональне призначення чинників, що секретуються нею: чинника некрозу пухлин  $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ), лептину, інгібітору тканинного активатора плазміногену 1 (PAI-1), адипонектину тощо [65].

Величезну роль у патогенезі МС відіграють гормони, що утворюються у білій ЖТ. Згідно із сучасними уявленнями, у ЖТ активовані макрофаги продукують цитокіни – ЧНП- $\alpha$  та інтерлейкин-6 (ІЛ-6), секретуються С-реактивний білок, міжклітинний чинник адгезії 1, тромбоцитарно-ендотеліальні чинники адгезії, моноцитарний хемоатрактант 1 і чинники коагуляції (активатор інгібітору плазміногену 1) [21]. Крім цього, жирова тканина секретує поліпептидні гормони – лептин, адипонектин, резистин і ферменти, які регулюють біосинтез та активацію стероїдних гормонів [21, 22]. Дані речовини справляють різноспрямований вплив на організм і в разі порушення взаємодії сприяють розвитку, перш за все, асоційованих з ожирінням захворювань – гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту, цукрового діабету 2-го типу. У цілому чинники, що секретуються ЖТ, об'єднуються під назвою адипокіни.

Завдяки результатам численних досліджень [16, 17, 18] у наш час стало відомо, що адипокіни відіграють важливу роль у регуляції функції печінки, підшлункової залози, метаболізмі глюкози, жирів і відновленні чутливості тканин до інсуліну, а порушення їх балансу може призвести до розвитку МС.

Перше припущення про існування чинника, секреція якого пропорційна енергетичним запасам у жировій тканині та який контролює харчову поведінку, вагу і масу білого жиру, належить G.C. Kennedy (1953) [26]. Лише багато років потому, 1994 року, вченим Рокфеллерівського університету Нью-Йорка вдалося ідентифікувати структуру цієї речовини, яка отримала назву "лептин" (із грецької "leptos" – стрункий, витончений).

**Лептин** утворюється в основному в адипоцитах, невелика кількість – у шлунку, молочній залозі, плаценті, скелетних м'язах і, можливо, у мозку [31]. Він має молекулярну масу 16 кДа та циркулює у вільній або зв'язаній формі. Концентрація лептину в ЖТ і плазмі крові прямо пропорційна об'єму ЖТ в організмі, розмірам адипоцитів і вмісту в них тригліцеридів. Рівень лептину вищий у жінок, ніж у чоловіків (приблизно на 40%), і за нормальної маси тіла, і за ожиріння. Статевий диморфізм пояснюють великою кількістю підшкірного жиру у жінок, пригніченням продукції лептину андрогенами та стимуляцією естрогеном. Інсулін, глюкокортикоїди та цитокіни (ЧНП- $\alpha$  і ІЛ-6) підвищують рівень лептину, а андрогенна стимуляція знижує його [30].

Низькі рівні лептину на тлі голодування приводять до поліпшення засвоєння їжі, зменшення витрати енергії та змін у роботі нейроендокринної та імунної систем, спрямованих на зберігання запасів енергії. За надмірного споживання їжі рівень лептину підвищується. Це приводить до зниження засвоєння поживних речовин і збільшення витрат енергії, що запобігає розвитку ожиріння. Регуляція цих процесів здійснюється у гіпоталамусі та у стовбурі мозку.

Але, попри вплив лептину на гіпоталамічні функції, у разі переїдання він не може запобігти розвитку ожиріння як у експериментальних тварин, так і у людини з початково нормальною вагою [27]. Вважають, що це пов'язано з так званою лептинорезистентністю (за аналогією з ІР), механізми розвитку якої продовжують вивчатися [32].

Наразі ведеться активне вивчення впливу лептину на вуглеводний обмін, але дані про взаємозв'язок рівнів лептину та інсуліну залишаються суперечливими [19, 20]. Більшість авторів вважають, що інсулін є найважливішим регулятором секреції лептину: за підвищення рівня інсуліну понад фізіологічний спостерігається збільшення концентрації лептину [29, 30]. Водночас, за даними деяких авторів, коливання рівнів лептину та інсуліну протягом доби негативно корелюють між собою [9]. Навпаки, рівень адипонектину зменшується за збільшення рівня інсуліну або глюкози [31].

Лептин відіграє важливу роль у запобіганні накопиченню тригліцеридів поза жировою тканиною. Крім того, лептин бере участь у регуляції об'єму ЖТ у здорових осіб. Коли енергетичне споживання еквівалентне витратам, об'єм

білої ЖТ залишається постійним, а інші тканини містять малу кількість жиру.

Лептин регулює чутливість до інсуліну та функцію панкреатичних  $\beta$ -клітин. Делеція гена *lep* індукує ІР у клітинах мозку та діабет, у той час як введення лептину веде до зниження рівня інсуліну та нормалізації рівня глюкози [28]. На думку R. Unger і L. Orci, порушення секреції та впливу лептину на тлі ожиріння може бути провідним чинником розвитку ІР, порушення метаболізму ліпідів і глюкози [27]. Гіперлептинемія, яка є біомаркером ожиріння, спільно з ІР належить до чинників, які сприяють формуванню метаболічного синдрому та супроводжуючих його нозологічних форм (ГХ, ІХС, ЦД 2-го типу) [27].

Гіперлептинемія асоціювалася з високим ризиком розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) у пацієнтів з ожирінням, а у пацієнтів із нормальною вагою не було виявлено діагностичної значущості гіперлептинемії [94]. Доведено прямий вплив лептину на міокард. У дослідженні на культурі кардіоміоцитів було виявлено, що обробка лептином підвищує синтез білка на 32%, збільшує розмір кардіоміоцита на 42%, викликаючи гіпертрофію клітин шляхом активації системи протеїнкіназ [95].

Лептин справляє такі основні фізіологічні ефекти [31]: стимуляція печінкового глікогенолізу та захвату глюкози скелетними м'язами; зниження секреції інсуліну підшлунковою залозою; підвищення швидкості ліполізу та зменшення вмісту тригліцеридів у білій ЖТ; зменшення апетиту; у періоди переїдання – запобігання розвитку ліпотоксикозу – ектопічного відкладення ліпідів у тканинах, які в нормі не депонують жир; підвищення витрат енергії, посилення термогенезу; зниження вмісту тригліцеридів у печінці, скелетних м'язах і підшлунковій залозі без підвищення рівня НЕЖК у плазмі; стимуляція ангиогенезу, гематопоезу; вплив на репродуктивну систему; стимуляція ЦНС шляхом активації симпатичної нервової системи.

Разом із безпосередньою участю у жировому обміні лептин, на думку фахівців, є незалежним предиктором розвитку АГ, що є провідним чинником ризику розвитку ССЗ [33]. Продовжує вивчатися безпосередній вплив лептину на процеси ремоделювання серцево-судинної системи та участь його у механізмах тромбоутворення в осіб із надмірною масою тіла й ожирінням. У даній категорії людей виявлено пряму

кореляцію між гіперлептинемією та гіпертрофією лівого шлуночка. Було висловлено припущення, що високий рівень лептину може сприяти розвитку застійної серцевої недостатності та інфаркту міокарда в осіб з ожирінням [34, 35, 36].

Крім того, на сучасному етапі вивчається пошкоджуючий вплив лептину на ендотелій судин, що полягає у зниженні релаксації артерій, посиленні кальцифікації судин і у потенціюванні протромботичної агрегації тромбоцитів шляхом взаємодії між лептином і його рецепторами на тромбоцитах [37,38]. Все це дозволяє вважати гіперлептинемію одним із чинників, що сприяють розвитку атеросклеротичних пошкоджень судин й асоційованих із ними захворювань серцево-судинної системи. Доведено взаємозв'язок між ступенем гіперлептинемії та частотою ССЗ (інсультів та інфаркту міокарда) у дорослого населення. Причому встановлено, що цей зв'язок не залежить від інших чинників ризику (гіперхолестеринемія, АГ, тютюнопаління тощо). Тому останнім часом було запропоновано визначати рівень лептину в комплексі досліджень, пов'язаних із виявленням чинників ризику ССЗ [39].

Одним із ключових адипокінів є **адипонектин**. Адипонектин – пептидний гормон, що, як і лептин, синтезується в адипоцитах ЖТ [69]. Основну біологічну дію адипонектину спрямовано на активацію систем, що забезпечують надходження до кровотоку жирних кислот (ЖК) і глюкози [68].

У плазмі крові адипонектин міститься у більших кількостях, ніж інші продукти ЖТ, його концентрація становить 0,01% загального пулу білків плазми [71]. У жінок у нормі рівень адипонектину, як і лептину, вищий, ніж у чоловіків, що пояснюють особливостями розподілу підшкірної жирової клітковини [70]. Рівень адипонектину в плазмі є відносно стабільним протягом доби, з незначним зниженням у нічні часи та найнижчими концентраціями вранці. У нормі рівень адипонектину коливається в діапазоні 1-20 нг/мл [71]. Деякі харчові продукти, зокрема білок сої, риб'ячий жир, ліолева кислота, здатні підвищувати секрецію адипонектину [72].

Адипонектин є автокринним регулятором секреторної функції адипоцитів, ключова роль якого полягає у зниженні вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8, регуляторів росту, хемоатрактантного білка моноцитів (MCP-1), запальних білків MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  і тканинних інгібіторів металопротеїнази – TIMP-1 і TIMP-2 [61]. Знижуючи рівень TIMPs,

адипонектин запобігає гіпертрофії адипоцитів, акумуляції жиру та відповідає за ремоделювання адипозної тканини, стимулюючи появу малих адипоцитів.

Адипонектин знижує плазмову концентрацію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), аполіпопротеїну В (апоВ), підвищуючи рівень їх катаболізму. Цей взаємозв'язок не залежить від впливу ІР на секрецію апоВ і ЛПДНЩ печінкою, а є результатом впливу адипонектину на метаболізм ліпідів у скелетних м'язах [61]. Тому низький плазмовий рівень адипонектину пов'язано з атерогенним ліпідним профілем: високим рівнем ТГ, низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), переважанням у кровотоці малих щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності, що відрізняються атерогенними властивостями [61, 62].

Низка досліджень, що стосуються зв'язку між рівнем адипонектину, частотою серцево-судинних подій і серцево-судинною смертністю [48-51], демонструє досить суперечливі результати. У пацієнтів із доведеною ІХС (після гострої коронарної події, перенесеної операції ревазуляризації) [52-56], високий рівень адипонектину було пов'язано з більшим рівнем серцево-судинної смертності. В інших дослідженнях [54] адипонектин виступає як "захисний" чинник, що перешкоджає розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. Водночас дослідження [57-59] демонструють високі рівні адипонектину у пацієнтів із вираженою дисфункцією міокарда. Але в усіх працях підкреслюється тісний взаємозв'язок між рівнем адипонектину та ступенем гормонально-метаболических порушень, що асоціюються з ІР. За інсулінорезистентних станів, таких як ожиріння, ЦД 2-го типу, атеросклероз, ІХС, рівень адипонектину, на відміну від рівня лептину, знижується, незважаючи на специфічну експресію адипонектину ЖТ [73].

Адипонектину властиві такі позитивні метаболічні ефекти: поліпшення чутливості тканин до інсуліну, гіполіпідемічний, протизапальний та антиатерогенний. Такі позитивні ефекти адипонектину свідчать про важливу захисну роль цього чинника, протидію формуванню МС. Схуднення супроводжується збільшенням рівня адипонектину в крові [40-43]. Крім того, у низці клінічних досліджень показано, що адипонектин чинить суттєвий вазодилатуючий вплив і на тлі АГ може справляти антигіпертензивний ефект, а гіпоадипонектинемія може призводити до розвитку АГ [45, 46].

У дослідженні [47] було обстежено 118 хворих на гіпертонічну хворобу віком від 28 до 69 років, серед яких 58 мали порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і 60 не мали. Встановлено чіткі прояви дефіциту адипонектину у хворих на ГХ як без ПТГ, так і з ПТГ. Дефіцит адипонектину асоціювався в цілому з вираженістю метаболічних порушень і ступенем серцево-судинного ризику. З урахуванням даних про позитивні антидіабетогенні, антиатерогенні та антигіпертензивні ефекти адипонектину зроблено висновок, що дефіцит цього адипокіну може відігравати важливу патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні як гіпертонічної хвороби, так і метаболічного синдрому та ПТГ [47].

Виявлено [60] тісний негативний зв'язок між рівнем адипонектину та комплексом гормонально-метаболических порушень: базальною та прандіальною ГІ, базальною та прандіальною гіперглікемією, гіпертригліцеридемією та ступенем вираженості накопичення вісцеральної ЖТ. Також виявлено тісний позитивний зв'язок між рівнем адипонектину та віком пацієнтів. Отримані дані дозволили авторам припустити, що кластер гормонально-метаболических порушень, пов'язаний із низьким рівнем адипонектину, може реалізовуватися в ІХС у пацієнтів більш молодого віку, ніж вважається традиційно.

Проведено низку досліджень, що довели роль гіпоадипонектинемії у розвитку та прогресуванні ХСН у пацієнтів з ожирінням [57]. На підставі результатів деяких досліджень рівень адипонектину у сироватці був запропонований як біомаркер розвитку ХСН у пацієнтів з ожирінням для раннього призначення профілактичних і терапевтичних заходів [68].

Отже, адипонектин відіграє важливу роль у регуляції вуглеводного та жирового обміну в інсуліночутливих тканинах, виконуючи, на думку низки дослідників, функцію ендogenous інсулін-сенситайзера, зменшує вміст ліпідів у клітинах, справляє протизапальну та антиатерогенну дію [68]. В експерименті на лінії мишей зі стеатогепатитом, обумовленим дієтою з високим вмістом жиру й алкоголю, показано, що введення адипонектину супроводжувалося зниженням рівня глюкози й амінотрансфераз у плазмі, зниженням активності ферментів, які беруть участь у синтезі ЖК, і підвищенням чутливості до інсуліну [72].

За ожиріння секрецію адипонектину знижено, протективна роль щодо ризику розвитку

атеросклерозу, ЦД, МС втрачається [74]. Вважають, що на тлі ожиріння разом з ІР розвивається резистентність до адипонектину, що може створювати складнощі в лікуванні ожиріння й обумовлювати неефективність терапевтичних заходів [75].

**Резистин** – один із найменших за молекулярною масою (12 кД) адипокінів, входить до сімейства протеїнів, відомих як резистин-подібні молекули (RELM). Резистин було відкрито 2001 року групою вчених Пенсільванського університету [66], які, досліджуючи гени, задіяні у процесі диференціювання адипоцитів, виявили невідомий раніше адипокін, пізніше названий резистином, – "гормон інсулінорезистентності". На сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти резистину в організмі людини до кінця не з'ясовано, і вони залишаються темою наукових дискусій.

Резистин, що секретується адипоцитами й моноцитами, також як ЧНП $\alpha$  і ІЛ-6, має прозапальні властивості [67]. Резистин впливає на жировий обмін за принципом зворотного зв'язку: з одного боку, його концентрація підвищується з диференціюванням адипоцитів, з іншого – резистин пригнічує адипогенез [91]. Вважають, що резистин бере участь у мобілізації інших клітин імунної системи та секреції прозапальних чинників. Резистин може сприяти розвитку ЦД 2-го типу, впливаючи на сигнальні процеси інсуліну, а також бути залученим до патогенезу атеросклерозу, зокрема, сприяючи утворенню пінистих клітин [90].

Продемонстровано, що рекомбінантний резистин здатен порушувати процес вироблення інсуліну у лабораторних мишей, а його нейтралізація приводить до підвищення чутливості тканин до інсуліну у мишей з аліментарним ожирінням [78]. У мишей із ЦД як 1-го, так і 2-го типів виявлено гіперекспресію резистину [79]. Існують також дослідження, результати яких свідчать про вплив резистину на стан серцево-судинної системи. Показано, що резистин здатен індукувати гіпертрофію міокарда ще у неонатальний період [80], а у зрілих кардіоміоцитах викликає порушення скоротності [81].

У хворих на метаболічний синдром із ЦД 2-го типу ІР асоціюється зі зниженим рівнем адипонектину та підвищеним рівнем резистину, що може розглядатися як маркери МС [90]. Хоча концентрацію резистину в периферичній крові збільшено, проте пов'язана з даним цитокином

ІР не носить системного характеру, що може свідчити про зниження чутливості до інсуліну печінкової тканини.

Існують дані про те, що підвищення рівня резистину у лабораторних тварин і людей може сприяти розвитку гіпертрофії міокарда, яку найчастіше асоційовано із ЦД [82]. В інших дослідженнях було встановлено, що резистин підсилює процеси ішемічного пошкодження міокарда за гострого коронарного синдрому [83], сприяє прогресуванню серцевої недостатності [82]. Виявлено кореляції рівнів резистину з вираженістю дисфункції ендотелію [84] і прогресуванням атеросклерозу у пацієнтів з ІХС [85]. Резистин безпосередньо включається у процеси атерогенезу як молекулярна сполучна ланка між запальним процесом та атеросклерозом кровоносних судин.

За даними М.І. Стиліді [86], найсильніші взаємозв'язки концентрації резистину крові з параметрами ремоделювання міокарда лівого шлуночка мають місце у хворих з МС та АГ без іншої серцево-судинної патології. У пацієнтів з МС, які мають ІХС, зниження сироваткового рівня резистину асоціюється зі зменшенням вираженості гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. У хворих на МС з артеріальною гіпертензією, ІХС, як з наявністю, так і без постінфарктного кардіосклерозу, підвищення рівня резистину в крові асоціюється зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка [86].

Аналіз рівня резистину на тлі гострого коронарного синдрому у перші 24 години з моменту появи болю в грудній клітці показав, що його значення у хворих на інфаркт міокарда перебільшують такі за нестабільної стенокардії. Спостерігається позитивна кореляція між рівнем резистину та значеннями КФК-МВ, тропоніну – кардіоспецифічних ферментів, які характеризують ступінь некрозу кардіоміоцитів за ішемії, що дає можливість розглядати резистин як потенційний ранній маркер некрозу міокарда [92].

Наразі активно обговорюється роль резистину як речовини, що потенційно зв'язує ожиріння з ЦД. Вважають, що резистин може знижувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну. Він діє протилежно адипонектину, тож рівень резистину позитивно корелює з вмістом прозапальних цитокинів, рівнем ІР, ступенем кальцифікації коронарних артерій, що дозволяє розглядати резистин як можливий чинник, який зв'язує метаболічні порушення, запалення й ате-

росклероз [87]. Беручи до уваги участь резистину у стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладенької мускулатури судин, його також вважають зв'язуючою ланкою між метаболічними судинними порушеннями. Деякі дослідники пропонують розглядати його як маркер або навіть етіологічний чинник розвитку ССЗ за метаболічного синдрому [88, 89].

Одним із найважливіших адипокінів є **чинник некрозу пухлин  $\alpha$**  – найбільш досліджений прозапальний цитокін, який був описаний як чинник, що індукує некроз пухлини після гострої бактеріальної інфекції. ЧНП- $\alpha$ , який у нормі відіграє фундаментальну фізіологічну роль в імунорегуляції, у деяких випадках здатен справляти патологічний вплив, беручи участь у розвитку та прогресуванні запалення, мікросудинної гіперкоагуляції, гемодинамічних порушень і метаболічного виснаження за різних захворювань людини як інфекційної, так і неінфекційної природи. ЧНП- $\alpha$  відводиться важливе місце у сучасній теорії розвитку МС і захворювань серцево-судинної системи. У жировій тканині ЧНП- $\alpha$  продукується як адипоцитами, так і макрофагами та стромальними клітинами.

ЧНП- $\alpha$ , що синтезується в адипоцитах, розглядається як один із регуляторів ліпідного обміну, що пригнічують активність ліпопротеїнліпази адипозної тканини. Секреція ЧНП- $\alpha$  зростає пропорційно збільшенню жирової маси тіла та супроводжується запаленням у печінці й жирових депо підшлункової залози, брижі [63]. Значніший ступінь експресії ЧНП- $\alpha$  відзначено в адипоцитах і стромальних судинних клітинах ЖТ порівняно з підшкірною адипозною тканиною. ЧНП- $\alpha$  регулює експресію інших адипокінів у ЖТ [64]. Встановлено, що ЧНП- $\alpha$  бере участь у регуляції обміну вуглеводів і жирів в організмі; діє як мітогенний чинник в апоптозі адипоцитів; стимулює секрецію лептину, регулює функцію мітохондрій та експресію генів; індукує ІР у жировій тканині та м'язах; пригнічує секрецію інсуліну бета-клітинами острівців підшлункової залози; бере участь у патогенезі та прогресуванні судинних ускладнень діабету; знижує експресію гена ГЛЮТ-4; інгібує тирозинкіназу рецептора інсуліну; підвищує фосфорилування серину в СІР-1, що супроводжується зниженням функції рецептора інсуліну; знижує експресію гена ліпопротеїнової ліпази [77].

Показано, що ЧНП- $\alpha$  порушує сигнали інсу-

ліну в м'язовій і жировій тканині, тим самим сприяючи розвитку та прогресуванню ІР [87]. Рівні ЧНП- $\alpha$  позитивно корелюють з ІР, що дає можливість використовувати даний цитокін як ранній маркер розвитку ЦД.

У пацієнтів із поєднанням ЦД 2-го типу й АГ змінюється внутрішньоклітинний синтез ЧНП- $\alpha$ . Інсулін чинить на клітини пацієнтів і здорових добровольців прямо протилежну дію: стимулює продукцію ЧНП- $\alpha$  моноцитами пацієнтів та пригнічує синтез цитокіну в клітинах здорових добровольців. Вважають, що за ЦД 2-го типу чутливість клітин і тканин до інсуліну реалізується через посилення секреції ЧНП- $\alpha$ , який, у свою чергу, сприяє підтримці ІР [96].

Отже, ЧНП- $\alpha$  відіграє провідну роль в ініціації імунозапальних реакцій, справляє авто- та паракринну дію, знижує активність ліпопротеїнліпази ЖТ, стимулює ліполіз, гальмує диференціювання адипоцитів, що сприяє зниженню кількості жиру. Дисфункція адипоцитів не лише спричинюється плейотропною дією цитокіну, а й прямо стосується розвитку ІР на адипоцитарному рівні та системно – в інших тканинах і органах, зокрема у печінці та м'язах. ЧНП- $\alpha$  на рівні гепатоцитів пригнічує експресію генів, які беруть участь в утилізації й метаболізмі глюкози, процесах окислення жирних кислот, а також потенціює експресію генів, які сприяють синтезу *de novo* загального холестерину й ВЖК. Крім цього, ЧНП- $\alpha$  опосередковано пригнічує дію інсуліну внаслідок зростання вмісту ВЖК у сироватці [93].

У низці досліджень встановлено, що ЧНП- $\alpha$  регулює експресію молекул адгезії ендотелієм та активує продукцію ендотеліоцитами інтерлейкіну-8.

Отже, аналіз літературних джерел свідчить, що попри успіхи у вивченні кардіальної патології за МС залишаються нез'ясованими багато аспектів формування та прогресування ССЗ, зберігаються деякі розбіжності у поглядах на можливі причини й механізми ініціації нозологічних форм, незмінно супроводжуючих перебіг МС. Накопичені факти демонструють, що жирова тканина є важливим органом у системі регуляції енергетичного гомеостазу. Сполуки сімейства адипокінів модулюють параметри енергетичного метаболізму, доповнюючи або перешкоджаючи дії інших регуляторних чинників. Дана галузь досліджень є перспективною й актуальною, оскільки існуючи дані досить супе-

речливі та вимагають подальших досліджень, результати яких можуть бути покладені в основу нових діагностичних і терапевтичних стратегій за метаболічних порушень у хворих із серцево-судинною патологією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Reaven G.M.* Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, №12. – P. 1595-1607.
2. *Kaplan N.M.* The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N.M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 149, №7. – P. 1514-1520.
3. *Regenauer A.* Prognostic aspects of metabolic syndrome. Is the "good living" syndrome regarded seriously enough in general insurance medicine practice? / A. Regenauer // *Versicherungsmmedizin*. – 1996. – Vol. 48, №5. P. 161-169.
4. *Lusis A.J.* Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology / A.J. Lusis, A.D. Attie, K. Reue // *Nat. Rev. Genet.* – 2008. – Vol. 9, №11. – P. 819-830.
5. *Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management / S.M. Grundy, B. Hansen, S. Smith // Circulation*. – 2004. – Vol. 109, №4. – P. 551-556.
6. *Карпин В.А.* Метаболический синдром: диалектика патогенеза и геронтогенеза / В.А. Карпин // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – №8. – С. 23-26.
7. *Мамедов М.Н.* Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // *Кардиология*. – 2004. – №9. – С. 4-8.
8. *Метаболический синдром: полезный термин или клинический инструмент? Доклад комитета экспертов ВООЗ // Міжнар. ендокринолог. журнал*. – 2010. – №4. – С. 95-104.
9. *Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects / S.M. Haffner, H. Miettinen, L. Mykkanen, M.P. Stern // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22, №9. – P. 899-905.
10. *Косыгина А.В.* Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // *Пробл. эндокринологии*. – 2009. – №1. – С. 44-50.
11. *Eckel R.H.* The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, №9468. – P. 1415-1428.
12. *Мельниченко Г.А.* Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома / Г.А. Мельниченко, Е.А. Пышкина // *Терапевт. архив*. – 2001. – №12. – С. 5-8.
13. *Аметов А.С.* Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Аметов // *Пробл. эндокринологии*. – 2002. – №3. – С. 31-37.
14. *Prins J.B.* Adipose tissue as an endocrine organ / J.B. Prins // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 16, №4. – P. 639-651.
15. *Лапчинська І.І.* Жирова тканина як ендокринний орган: роль в патогенезі ішемічної хвороби серця та інсуліннезалежного цукрового діабету / І. І. Лапчинська, М. Ф. Стефанюк // *Лікар. справа*. – 2002. – № 8. – С. 36-39.
16. *Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease / R. Kumar, S. Prakash, S. Chhabra [et al.] // Indian. J. Med. Res.* – 2012. – Vol. 136, №2. – P. 229-236.
17. *Sahin-Efe A.* Advances in adipokines / A. Sahin-Efe, F. Katsikeris, C.S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2012. – №12. – P. 00331-00339.
18. *Relationship between metabolic syndrome and adipokines on diabetes among high-risk populations / X.J. Zhang, M. Li, S. Gao [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol. 33, №4. – P. 418-422.
19. *Hillebrand J.J.* Do leptin and insulin signal adiposity? / J.J. Hillebrand, N. Geary // *Forum Nutr.* – 2010. – Vol. 63. – P. 111-122.
20. *Davis J.F.* Insulin, leptin and reward / J.F. Davis, D.L. Choi, S.C. Benoit // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 21, №2. – P. 68-74.
21. *Szendrodi J.* The adipose tissue as an endocrine organ / J. Szendrodi, M. Roden // *Acta Med. Austriaca*. – 2004. – Vol. 31, №4. – P. 98-111.
22. *Zahorska-Markiewicz B.* Metabolic effects associated with adipose tissue distribution / B. Zahorska-Markiewicz // *Adv. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 111-114.
23. *Новый взгляд на возникновение метаболического синдрома / Л.С. Овчаренко, Н.В. Жихарева, В.П. Медведев [и др.] // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць. – Запоріжжя, 2006. – Вип. 70, кн. 2. – С. 205-209.*
24. *Метаболический синдром / под ред. В. Фонсеки; пер. с англ. Н.А. Михайловой, Н.А. Федоровой. – М.: Практика, 2011. – 272 с.*
25. *Ивашкин В.Т.* Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2011. – 208 с.
26. *Kennedy G.C.* The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat / G.C. Kennedy // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1953. – Vol. 140, №901. – P. 578-596.
27. *Unger R.H.* Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R.H. Unger, L. Orci // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, №2. – P. 312-321.



28. *Sustained* peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats / S. Shklyaeв, G. Aslanidi, M. Tennant [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, №24. – P. 14217-14222.
29. *Acute* stimulation of leptin concentrations in humans during hyperglycemic hyperinsulinemia. Influence of free fatty acids and fasting / N. Stefan, A. Fritsche, H. Haring, M. Stumvoll // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2001. – Vol. 25, №1. – P. 138-142.
30. *Ahima R.S.* Leptin / R.S. Ahima, J.S. Flier // Annu. Rev. Physiol. – 2000. – Vol. 62. – P. 413-437.
31. *Leptin* regulation of neuroendocrine systems / R.S. Ahima, C.B. Saper, J.S. Flier, J.K. Elmquist // Front Neuroendocrinol. – 2000. – Vol. 21, №3. – P. 263-307.
32. *Марусин О.В.* Ожиріння та лептинорезистентність / О.В. Марусин, В.І. Боцюрко // Галицький лікарський вісник. – 2012. – №1. – С. 155-157.
33. *Havel P.J.* Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance / P.J. Havel // Proc. Nutr. Soc. – 2000 – Vol. 59, №3. – P. 359-371.
34. *Лептин* – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек / А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2005. – №1. – С. 9-19.
35. *Ren J.* Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function / J. Ren // J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 181, №1. – P. 1-10.
36. *Leptin*: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease / S.B. Patel, G.P. Reams, R.M. Spear [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2008. – Vol. 10, №2. – P. 131-137.
37. *Beltowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions / J. Beltowski // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – Vol. 39, №2. – P. 168-178.
38. *Leptin-dependent* platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects / A. Corsonello, F. Perticone, A. Malara [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27, №5. – P. 566-573.
39. *Hou N.* Leptin and cardiovascular diseases / N. Hou, J. D. Luo // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2011. – Vol. 38, №12. – P. 905-913.
40. *Adiponectin* and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions / S.H. Han, M.J. Quon, J.A. Kim, K.K. Koh // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, №5. – P. 531-538.
41. *Alterations* in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity / B.O. Yildiz, M.A. Suchard, M.L. Wong [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, №28. – P. 10434-10439.
42. *Федорова М.М.* Влияние снижения массы тела на концентрацию адипонектина у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / М.М. Федорова // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – №8. – С. 10-11.
43. *Шварц В.* Адипонектин: патофизиологические аспекты / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – №3. – С. 34-38.
44. *Prognostic* value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study / R.N. Guзder, W. Gatling, M.A. Mullee [et al.] // Diabet Med. – 2005. – Vol. 22, №5. – P. 554-562.
45. *Амбросова Т.М.* Гіпоадипонектинемія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і абдомінальним ожирінням / Т.М. Амбросова // Експерим. і клініч. медицина. – 2010. – №1. – С. 113-119.
46. *Коваль С.М.* Рівні адипонектину крові у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічними порушеннями / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.М. Цьома // Експерим. і клініч. медицина. – 2010. – №4. – С. 67-70.
47. *Цьома Л.М.* Зміни рівнів адипонектину крові у хворих на гіпертонічну хворобу, яка перебігає в поєднанні з порушенням толерантності до глюкози / Л.М. Цьома // Експерим. і клініч. медицина. – 2011. – №1. – С. 82-88.
48. *Future* adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction / S. Kojima, T. Funahashi, F. Otsuka [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 194, №1. – P. 204-213.
49. *Plasma* adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women / D.A. Lawlor, G. Davey Smith, S. Ebrahim [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, №10. – P. 5677-5683.
50. *Adiponectin* and coronary heart disease: the Strong Heart Study / R.S. Lindsay, H.E. Resnick, J. Zhu [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25, №3. – P. e15-e16.
51. *Adiponectin* and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, №7. – P. 623-629.
52. *Adiponectin* is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain / E. Cavusoglu, C. Ruwende, V. Chopra [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, №19. – P. 2300-2309.
53. *Serum* adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans / A.M. Kanaya, C. Wassel Fyr, E. Vittinghoff [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, №12. – P. 5044-5050.
54. *Association* of adiponectin with coronary heart

- disease and mortality: the Rancho Bernardo study / G.A. Laughlin, E. Barrett-Connor, S. May, C. Langenberg // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 165, №2. – P. 164-174.
55. *Adiponectin* and mortality in patients undergoing coronary angiography / S. Pilz, H. Mangge, B. Wellnitz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, №11. – P. 4277-4286.
  56. *Association* between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes / R. Wolk, P. Berger, R.J. Lennon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, №3. – P. 292-298.
  57. *Serum* adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men / J. Frystyk, C. Berne, L. Berglund [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, №2. – P. 571-576.
  58. *Plasma* adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure / C. Kistorp, J. Faber, S. Galatius [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, №12. – P. 1756-1762.
  59. *Adiponectin* and mortality in patients with chronic kidney disease / V. Menon, L. Li, X. Wang [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, №9. – P. 2599-2606.
  60. Супрядкина Т.В. Адипонектин и гормонально-метаболические факторы риска у больных ишемической болезнью сердца после операции ревазуляризации миокарда / Т.В. Супрядкина, А.А. Мочалов // *Экология человека.* – 2009. – №12. – С. 43-48.
  61. *Adiponectin* in the heart and vascular system / M. Ding, E.M. Ruzicidlo, J.C. Davey [et al.] // *Vitam. Horm.* – 2012. – Vol. 90. – P. 289-319.
  62. *Adiponectin* regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism / Q. Liu, B. Yuan, K.A. Lo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109, №36. – P. 14568-14573.
  63. Sethi J.K. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism / J.K. Sethi, G.S. Hotamisligil // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 1999. – Vol. 10, №1. – P. 19-29.
  64. Cawthorn W.P. TNF-alpha and adipocyte biology / W.P. Cawthorn, J.K. Sethi // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582, №1. – P. 117-131.
  65. *Adipose* tissue as an endocrine organ: from theory to practice / M.H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M.I. Alonso-Vale, F.R. Lima // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 83, №5, suppl. – P. S192-S203.
  66. Rea R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? / R. Rea, R. Donnelly // *Diabetes Obes. Metab.* – 2004. – Vol. 6, №3. – P. 163-170.
  67. *Increased* resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue / P.G. McTernan, C.L. McTernan, R. Chetty [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, №5. – P. 2407.
  68. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм.* – 2006. – №1. – С. 7-13.
  69. Diez J.J. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease / J.J. Diez, P. Iglesias // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, №3. – P. 293-300.
  70. Soebijanto N. Adiponectin levels and its role in insulin resistance among adult women with metabolic syndrome / N. Soebijanto, S. Waspadji // *Acta Med. Indones.* – 2010. – Vol. 42, №4. – P. 187-191.
  71. *Cross-talk* between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin / F.Y. Li, K.K. Cheng, K.S. Lam [et al.] // *Acta Physiol.* – 2011. – Vol. 203, №1. – P. 167-180.
  72. *Polyunsaturated* fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet / P. Flachs, V. Mohamed-Ali, O. Horakova [et al.] // *Diabetologia.* – 2006 – Vol. 49, №2. – P. 394-397.
  73. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением / С.А. Бутрова, Е.В. Ершова, А.В. Ильин [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2006. – №2. – С. 32-36.
  74. Боева Л.Н. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена / Л.Н. Боева, С.А. Догадин, М.В. Екимова // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2010. – №6. – С. 3-7.
  75. *Novel* interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters / J.M. Fernandez-Real, A. Lopez-Bermejo, R. Casamitjana, W. Ricart // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, №6. – P. 2714-2718.
  76. *Ожирение: руководство для врачей* / под ред.: Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2003. – 519 с.
  77. Korobowicz A. Biology of tumor necrosis factor type alpha (TNF-alpha) / A. Korobowicz // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2006. – Vol. 21, №124. – P. 358-361.
  78. *The hormone* resistin links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 409, №6818. – P. 307-312.
  79. *Cross-sectional* associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, №1. – P. 64-68.
  80. *Molkenin* J.D. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy / J.D. Molkenin, G.W. Dorn // *Annu. Rev. Physiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 391-426.
  81. Lazar M.A. Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases / M.A. Lazar // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – Vol. 39, №10. – P. 710-716.
  82. *Serum* resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure--a novel link between metabolic signals and heart failure /

- Y. Takeishi, T. Niizeki, T. Arimoto [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71, №4. – P. 460-464.
83. *Rothwell S.E.* Resistin worsens cardiac ischaemia-reperfusion injury / S.E. Rothwell, A.M. Richards, C.J. Pemberton // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 349, №1. – P. 400-407.
84. *Endothelial* dysfunction in vivo is related to monocyte resistin mRNA expression / G. Lupattelli, S. Marchesi, T. Ronti [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2007. – Vol. 32, №4. – P. 373-379.
85. *The potential role of resistin in atherogenesis* / M.S. Burnett, C.W. Lee, T.D. Kinnaird [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 182, №2. – P. 241-248.
86. *Стилиди М.И.* Сывороточные уровни Резистина и ремоделирование сердца у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с различными вариантами сердечно-сосудистой патологии / М.И. Стилиди // *Таврич. мед.-биол. вестник.* – 2012. – №1. – С. 235-240.
87. *Mehra V.C.* Cytokines and cardiovascular disease / V.C. Mehra, V.S. Ramgolam, J.R. Bender // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78, №4. – P. 805-818.
88. *Resistin* is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey / E. Malo, O. Ukkola, M. Jokela [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2011. – Vol. 9, №3. – P. 203-210.
89. *Karbowska A.* Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation? / A. Karbowska, M. Boratynska, M. Klinger // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2009. – Vol. 63. – P. 485-491.
90. *Скрипник Н.В.* Корелятивні взаємозв'язки адипоцитокінів резистину та адипонектину з критеріями інсулінорезистентності та порушенням обміну речовин у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом типу 2 у Карпатському регіоні / Н.В. Скрипник // *Буков. мед. вісник.* – 2010. – №1. – С. 81-86.
91. *Resistin*, central obesity, and type 2 diabetes / C.L. McTernan, P.G. McTernan, A.L. Harte [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, №9300. – P. 46-47.
92. *Plasma resistin* associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome / S. Chu, W. Ding, K. Li [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, №8. – P. 1249-1253.
93. *Безпалько Л.Ю.* Сучасний погляд на фізіологічну роль жирової тканини в розвитку метаболічного синдрому та асоційованих з ним захворювань печінки / Л.Ю. Безпалько // *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія.* – 2011. – №1. – С. 29-35.
94. *Plasma leptin* levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals / W. Lieb, L.M. Sullivan, T.B. Harris [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, №4. – P. 612-616.
95. *The obesity-associated peptide leptin* induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes / V. Rajapurohitam, X.T. Gan, L.A. Kirshenbaum, M. Karmazyn // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93, №4. – P. 277-279.
96. *Оценка* внутриклеточного синтеза провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с использованием проточной цитофлуориметрии / Т.Е. Суслова, И.В. Кологривова, О.Н. Огуркова [и др.] // *Сиб. мед. журнал.* – 2010. – №2, вып. 2. – С. 129.

## РЕЗЮМЕ

**Роль липоцитокінів в патогенезі метаболічного синдрому**

**Л.В. Щекатурова, А.С. Ларин, М.Л. Кирилюк, Е.Э. Третьяк, А.В. Пидяев**

В обзорі представлені дані про патогенез метаболічного синдрому, його кластерах, ролі липоцитокінів, інсулінорезистентності на різних етапах розвитку сахарного діабета 2-го типу.

**Ключевые слова:** метаболічний синдром, лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухолей  $\alpha$ .

## SUMMARY

**Role of lipocytocins in the pathogenesis of metabolic syndrome**

**L. Shchekaturova, O. Larin, M. Kiriliuk, O. Tretyak, A.V. Pidaev**

The data concerning the metabolic syndrome and its clusters, role of lipocytocins and insulin resistance at different stages of development of type 2 diabetes are presents in the review.

**Key words:** metabolic syndrome, leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor  $\alpha$ .

Дата надходження до редакції 15.12.2012 р.