

**А. Н. БЕЛОВОЛ**

А. Н. Беловол, профессор кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

**В. В. ШКОЛЬНИК**

В. В. Школьник, доцент кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии ХНМУ, кандидат медицинских наук

Патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения

Гипертонической болезнью (ГБ) страдает почти 41–42 % населения Европы трудоспособного возраста, причем, только каждый второй знает о своей болезни. Наблюдается снижение возрастного показателя начала данного заболевания. По некоторым данным, начальные стадии ГБ можно зарегистрировать у 10 % детей школьного возраста. При этом в большинстве стран мира, в том числе и в Украине, распространенность этого заболевания увеличивается. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска (ФР) цереброваскулярных заболеваний и ишемической болезни сердца (ИБС), что на 88,1 % определяют уровень смертности от заболеваний системы кровообращения. Ожирение (ОЖ) – нарушение обмена веществ, которое развивается в результате взаимодействия генотипа и факторов окружающей среды и определяется социальными, поведенческими, культурными, физиологическими, метаболическими и гене-

тическими факторами. Большое количество исследований показало, что ОЖ оказывает негативное воздействие на здоровье населения, что заставляет рекомендовать врачам общей практики учитывать это состояние и связанные с ним заболевания, такие, как АГ, гиперлипидемия и гиперинсулинемия. Взаимоотношение ОЖ и АГ установлено и для взрослых, и для детей [22]. У тучных лиц высокие уровни офисного и амбулаторного артериального давления (АД) в течение всей жизни. Комбинация ОЖ, АГ и других кардиоваскулярных ФР существенно увеличивает вероятность неблагоприятных исходов и повышает необходимость агрессивной стратегии лечения [23].

Механизмы, посредством которых ОЖ вызывает АГ, являются областью многочисленных исследований людей и животных: изучаются функция производных жировой ткани (адипокины и цитокины), нейрогуморальные пути, метаболиче-

ские функции и модуляция прессорных/депрессорных механизмов, хотя связанная с ОЖ АГ может быть результатом комбинации или сочетанием некоторых факторов (рис. 1).

Избыточная масса тела (ИзбМТ), являясь биологическим грузом, заставляет органы и ткани организма дополнительно работать на избыточную биологическую ткань для поддержания в ней обмена веществ и жизнедеятельности. Например, при ОЖ уровень инсулина обычно повышается соответственно массе тела. С течением времени компенсаторные ресурсы организма истощаются, и его дополнительная синтетическая функция, регулирующая обмен веществ в избыточной биологической ткани, идет на убыль. Эндогенное пространство организма едино, поэтому дефицит синтетической и регулирующих функций начинает проявляться во всем организме.

В последние годы актуальной становится проблема определения факторов, способствующих развитию и прогрессированию АГ с ОЖ. В этом плане большого внимания заслуживают сведения о синдроме инсулинорезистентности (ИР). Инсулин имеет значительное количество тканей-мишеней и обладает многочисленными функциями. Так, он стимулирует утилизацию глюкозы, аминокислот, регулирует экспрессию, синтез ДНК. Через митоген-активированную протеинкиназу (МАРК) инсулин содействует повреждающим сосудистым эффектам за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный, инсулиноподобный факторы роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов и др.), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микро-

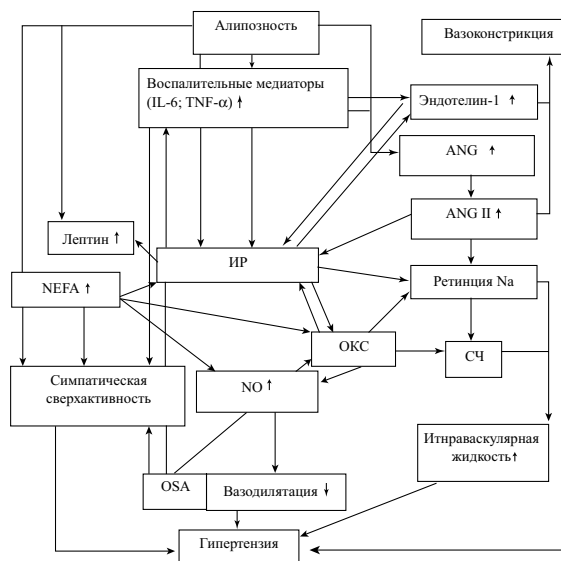


Рис. 1. Возможные механизмы развития гипертензии при ожирении. IL-6-интерлейкин-6; NEFA – незатерифицированные жирные кислоты; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; OSA – обструктивное апноэ сна; NO – оксид азота; ANG – ангиотензиноген; AngII – ангиотензин II; СЧ – солевая чувствительность; ОКС – оксидативный стресс; ИР – инсулинорезистентность [23]

циркуляции, прогрессированию атерогенеза и в конечном счете к росту сосудистого сопротивления и стабилизации АГ [18]. G.M. Reaven ещё в 1988 году обратил внимание на наличие сложной связи АГ с развитием гиперинсулинемии (ГИ) и ИР, сочетающихся с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе. В течение последующих 20 лет было показано, что на фоне ОЖ происходит истощение островковой системы поджелудочной железы, и по мере того как β-клетки снижают адекватную (дополнительно к ИзбМТ) секрецию инсулина, наступает прогрессирование симптомов диабета. Результатом этих процессов является относительная недостаточность инсулина. После снижения ИзбМТ реакция адипоцитов на инсулин снова становится нормальной. Все это свидетельствует о том, что компенсаторная ГИ, наблюдающаяся при ОЖ, является не первичным, а вторичным нарушением (рис. 2).

Таким образом, в основе патофизиологии ИР и ее следствия – компенсаторной ГИ лежит образ жизни, связанный с избыточным приемом пищи.



Рис. 2. Патогенез возникновения ИР [18]

Симпатическая активация при ОЖ

При ОЖ, особенно при абдоминальном его варианте, очень часто наблюдается активация симпатической нервной системы (СНС). В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное индексу массы тела (ИМТ). Так, при снижении веса активность СНС уменьшается. Выраженные влияния на АД оказывают вегетативный дисбаланс и психоэмоциональный стресс, что проявляется в нарушении циркадного профиля преимущественно систолического АД (САД) (прямая корреляция). При изучении вегетативного гомеостаза отмечается преобладание парасимпатической активности вегетативной нервной системы в спокойном состоянии, тогда как при минимальной физической нагрузке отмечается активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кроме того, при сохраненной на нормальном уровне чувствительности клеток к инсулину в состоянии покоя преобладала ваготония, в то время как у больных с диагностированной ИР в 50 % случаев была отмечена симпатико- и гиперсимпатикотония. Гиперсимпатикотонический вариант функционирования сердечно-сосудистой системы встречается чаще при

увеличении степени ОЖ и нагрузке [18]. Возникновение АГ при ОЖ связывают с ростом активности центральных отделов регуляции СНС под воздействием ГИ, компенсаторно возникающей на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину. Симпатическая стимуляция сердца, сосудов (вазоконстрикция) и почек (повышение реабсорбции натрия) приводит к появлению АГ.

Высококалорийная диета увеличивает циркуляцию норадреналина в периферических тканях, повышает концентрацию плазменного норадреналина и увеличивает повышение плазменного норадреналина в ответ на внешние стимулы, например, вертикальное положение. Высокое содержание жиров и углеводов в пище стимулирует периферические α_1 - и β -адренергические рецепторы, приводя к повышению симпатической активности и АГ [3]. Фармакологическая блокада адренергической активности в экспериментальных моделях (комбинированная α - и β -адренергическая блокада или центральная симпатическая модуляция клонидином) заметно притупляет повышение АД у собак, содержащихся на высокожировом рационе [30]. Комбинированная α - и β -блокада существенно уменьшает АД у тучных людей по сравнению с худыми больными на фоне АГ [15]. Однако повышенная симпатическая активность не полностью объясняет увеличение ЧСС при ОЖ. Высокая ЧСС является также эффектом уменьшенной парасимпатической активности. Даже незначительное снижение веса способно угнетать активность СНС. Вероятно, повышенная эфферентная симпатическая активность не характерна для всех тучных больных, но эти сопутствующие изменения сопровождаются обструктивным апноэ во время сна [39].

Длительная активация СНС является важным механизмом связи ОЖ с гипертензией. ОЖ индуцирует симпатическую активацию, тогда как потеря веса связана со

снижением активности СНС. Симпатоактивация может повышать давление крови посредством периферической вазоконстрикции и замедления натрийуреза. Увеличенный симпатический выброс из юкстагломерулярных гранулированных клеток в почках, кроме того, стимулирует высвобождение ренина, важного индуктора активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [26]. Однако не все пациенты с ОЖ демонстрируют одинаковую степень симпатоактивации. Чаще это явление встречается у индивидуумов с центральным ОЖ по сравнению с субъектами с периферическим ОЖ, и у мужчин чаще, чем у женщин [14; 20]. К тому же тучные индивидуумы с гипертензией показывают большую активность СНС, чем тучные индивидуумы без повышенного АД [35].

По данным литературы, индейцы племени Пима имеют высокую встречаемость ОЖ и ГИ по сравнению с европейцами, но относительно более низкую встречаемость гипертензии. У них показана более низкая симпатоактивность, связанная с ОЖ [9].

Механизмы, которые отвечают за увеличенную симпатическую активность при ОЖ, включают замедление функции чувствительности барорецепторов, увеличение уровней циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), ангиотензина II (Ang II), инсулина и лептина. Артериальные барорецепторы отвечают на возрастание АД парасимпатической активацией и симпатическим ингибированием. Уменьшенная чувствительность артериального барорефлекса, проявляющаяся как уменьшенный ответ скорости сокращений сердца на изменения АД, может происходить при продолжительной гипертензии и ОЖ, по-видимому, из-за различных механизмов, включающих сопутствующее усиление центральных симпатических стимулов и эффекты атеросклеротических повреждений, приводящие к увеличению жесткости боль-

ших артерий, в которых локализованы рецепторы. Сообщалось об увеличении толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий у тучных субъектов независимо от уровней АД, подтверждая раннее начало атеросклеротического процесса при ОЖ [38]. Нарушенная чувствительность барорефлекса приводит к снятию парасимпатической сердечной модуляции, которая происходит при ОЖ даже в отсутствие повышения АД.

Аномальное распространение СЖК у больных с АГ повышает сосудистую α -адренергическую чувствительность и впоследствии увеличивает α -адренергический тон. Лизофосфолипиды и СЖК ингибируют Na^+ , K^+ -АТФазу и натриевый насос, поднимая тон и резистентность сосудистых гладких мышц. Связывание лизофосфолипидов и СЖК с Na^+/K^+ -АТФазой изменяет взаимодействие энзима с граничащими мембранными протеинами и индуцирует образование многочисленных сигнальных модулей. Как результат, рецептор эпидермального фактора роста активируется и продукция реактивных форм кислорода (ROS) увеличивается. Другая мишень СЖК – Ca^{2+} -независимый изоэнзим протеинкиназы С, который является жизненным элементом в опосредованной сигнальной трансдукции. СЖК действуют как мощные активаторы фосфорилирования протеинкиназы С. Имеются работы, в которых отмечено прямое влияние СЖК, высвобожденных из фосфолипидов, на ионные каналы в клеточных мембранах ГМК и других тканях [24].

Повреждение натрийуреза

ОЖ негативно влияет на структуру почечной ткани, повышает риск развития почечной недостаточности и прогрессирования АГ. Контролирующие механизмы АД в формировании диуреза и натрийуреза работают по принципу обратной связи и сдвигаются в сторону более высоких значений АД у лиц с ОЖ. Нарушение механизмов, которые стремятся поднять АД, увеличивают экскрецию натрия

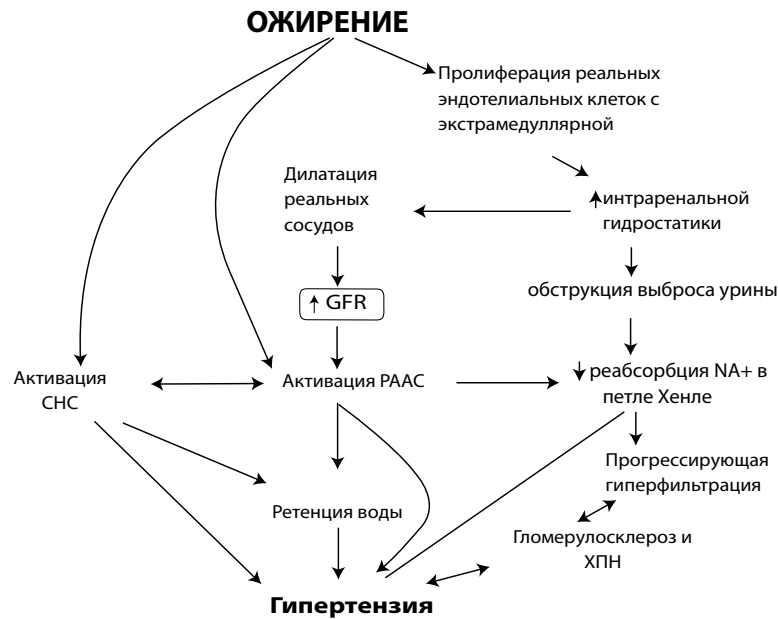


Рис. 3. Механизмы, ответственные за прогрессирование почечной недостаточности, при связанной с ожирением АГ. Структурные и функциональные изменения в почках, вызванные активацией симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к ретенции жидкости. GFR – скорость гломерулярной фильтрации; Na⁺ – натрий; ХПН – хроническая почечная недостаточность [23]

и воды (рис. 3). Поэтому натрийурез действует как ключевой компонент системы обратной связи, которая стабилизирует АД и объем жидкости. На первоначальном этапе развивается компенсаторное снижение почечного сосудистого сопротивления, происходит повышение тока плазмы через почки и скорости почечной фильтрации. На ранних стадиях ОЖ, перед потерей функции нефроном из-за гломерулярного повреждения первичная ретенция натрия происходит в результате возрастания реабсорбции в почечных канальцах. Это может компенсироваться ренальной вазоконстрикцией, увеличением скорости гломерулярной фильтрации, увеличением фильтруемого количества воды и электролитов.

Как следствие неполной компенсации объем внеклеточной жидкости расширяется, приводя к гипертонической коррективке натрийуреза [5]. Другой существенной причиной смещения натрийуреза в сторону высоких уровней АД при ОЖ является возможность изменений интратенальных сил, вызываемых гистологическими изменениями в мозго-

вом слое почек, которые можно компенсировать сжатием петли Генле [24].

У пациентов с ОЖ отмечается неадекватно низкий натрийуретический ответ на нагрузку физиологическим раствором при повышении артериального или внутриклубочкового давления. Адаптационные изменения усиливают «стресс» стенок клубочков и на фоне других ФР (гиперлипидемия и гипергликемия) достаточно быстро приводят к развитию протеинурии, микроальбуминурии (МАУ), функциональной недостаточности нефронов [15].

Структурные изменения в почках

Среди множественных причин повреждения ренальной функции относительно недавние исследования выявили большое число факторов, провоцирующих изменения в структуре почек, которые, в свою очередь, являются доминирующей причиной постепенной потери нефрона, дающей толчок к изменению натрийуреза. Физическая компрессия обеих почек происходит от накопления вокруг органа увеличенной адипозной ткани, отражая

критическую функцию висцерального ОЖ в развитии хронической болезни почек [4]. Депонирование внеклеточного матрикса через мозговой слой почек очень расширено, и окруженные тканью протоки Беллини подвержены пролапсу. Увеличенное количество интерстициальных клеток и возрастание липидов и протеогликанов сжимают почечную паренхиму к полюсу почки, способствуя образованию расширенной округлой формы почки у тучных людей [16]. Ренальная компрессия воздействует на сосудистые (большой частью прямая кишка) и тубулярные (петля Генле) элементы, вызывая активацию РААС и увеличенную реабсорбцию натрия.

При ОЖ ренальное повреждение непосредственно зависит от веса тела, поскольку диетическое ограничение жиров может улучшить гистологию почек. Структурные изменения, происходящие в почках вследствие ОЖ (средний ИМТ составил 41,7 кг/м²), были детально изучены в крупном ретроспективном исследовании с 6800 биопсиями почек. Первоначальные гистологические особенности представляют собой сегментарный гломерулосклероз, гломеруломегалию из-за гломерулярного гиалиноза и фиброза, так же, как и аккумуляцию липидов в гломерулах и адгезию к капсулам Bowman [4; 16]. Гломеруломегалия наблюдается в 100 % почечных биопсиях в клинико-патологических исследованиях гломерулопатии ОЖ. Несмотря на высокую встречаемость гломеруломегалии, гломерулярные изменения при ренальном повреждении, индуцируемом ОЖ, не сравнимы с нарушениями при диабетической нефропатии. Другие причины ренального повреждения, кроме потребления большого количества жиров, могли бы включать сверхэкспрессию Ang II с последующим возрастанием факторов пролиферации, например, трансформирующего фактора роста β и ингибитора активатора плазминогена, высокопротеиновой диеты, ГИ, генеза инсулиновых факторов роста. Все вышеупомянутое может

приводить к изменениям в гломерулах. Имеются также доказательства, что ответ СНС на гипоксию может воздействовать на почечную циркуляцию у больных с обструктивным сонным апноэ [16; 21]. Гиперфльтрация как результат повышающегося притока крови к почкам часто встречается при ОЖ, задолго до гломерулопатии.

Таким образом, первопричина постепенного склероза гломерулярной стенки из-за физического давления и, в конечном счете, действия «порочного» круга, заключается в повреждении нефронов, ухудшении ретенции натрия и АД, достигающих высоких значений для поддержания натриевого баланса.

Среди лиц с ОЖ редко определяется клинически значимая протеинурия. В исследовании, выполненном Valensi et al., была обнаружена МАУ у 25 из 207 диабетических больных с ОЖ [2]. Полученные данные подтверждают, что связанное с ОЖ повреждение определяется как специальная форма очагово-сегментарного гломерулосклероза, медленно прогрессирующего к конечной точке хронической болезни почек.

Завершается клиническое исследование German WHO MONICA (Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease), показавшее, что повышение частоты МАУ было достоверно выше у лиц с более высоким отношением объема талии/объем бедер (ОТ/ОБ). Вероятность развития МАУ у пациентов с центральным ОЖ была сходна с пациентами с АГ.

Функция РААС у пациентов с ОЖ и АГ

Активация РААС – это ещё один ключевой механизм в патогенезе связанной с ОЖ гипертензии. Жировая ткань продуцирует липофильные факторы, стимулирующие секрецию Ang II и альдостерона (Aldo), которые через рецепторы первого типа (AT1R) и рецепторы минералокортикоидов (MR) способствуют адипогенезу, инфильтрации макрофагов в адипозную ткань [37]. Подтверждением связи между

активністю РААС і ОЖ являються дані про кореляції між експресією жирової тканини ангіотензину (ANG), збільшенням загальної маси жиру і розвитком АГ у експериментальних тварин. Продукція ANG і Ang II жирової тканини надає локальний ефект на ріст жирової тканини і системний — на регулювання АД [33]. Багато ефектів Ang II здійснюються через AT1R. Активація цих рецепторів в клубочковій зоні кори надпочечників стимулює виробництво MR, в інших тканинах — багато внутріклеточних процесів, включаючи виробництво ROS, знижуючи ефективність метаболічних і проліферативних сигналів інсуліну. Активація AT1R пошкоджує передачу інсулінового сигналу, викликаючи ендотеліальну дисфункцію і вторинне підвищення АД.

Сировоточні рівні майже всіх компонентів РААС, включаючи ангіотензин-превращаючий фермент (АПФ), ANG, ренин і Aldo, підвищені при ОЖ [29]. При зниженні ваги спостерігається зменшення активності РААС [10]. Зниження ваги на 5 % в результаті дієти у тучних жінок в період менопаузи призводить до зменшення концентрацій в сировотці ANG — 27 %, ренина — 43 %, Aldo — 31 % і АПФ — 12 %. Це супроводжується зниженням в середньому на 7 мм рт. ст. САД.

Ang II стимулює ріст і диференціювання адипоцитів, посилює ліпогенез і угнетає ліполіз, активує глікогенез і глікогеноліз. В адипозній тканині Ang II зв'язується з рецепторами адипоцитів, а також з рецепторами стромы і нервних окончаний, і тим самим впливає не тільки на метаболізм жирової тканини, але і на кровообіг в ній і на її реакцію в відповідь на нервні імпульси. Крім того, РААС в жировій тканині регулює секрецію простагліцину, NO, PAI-1 і лептина [31]. Степінь ОЖ може мати пряме вплив на систему регулювання АД через РААС. В нормальних умовах РААС представ-

ляє регуляторний механізм, який запобігає екстремальним коливанням АД, викликані змінами споживання солі. Зниження виробництва Ang II при високому споживанні солі призводить до зменшення швидкості підвищення АД.

При голоданні рівень ANG знижується і знову росте з початком прийому їжі, причому ці зміни корелюють з змінами АД. Показано і шляхи реалізації цих ефектів. У тварин угнетення РААС підвищує засвоєння глюкози м'язовими клітинами за рахунок стимуляції тирозинфосфорилювання субстрату інсулінового рецептора (IRS-1) (тем самим покращуючи проведення інсулінового сигналу) і підвищення транслокації транспортера глюкози GLUT-4. У мишей без ANG спостерігаються низьке АД і зменшена маса жирової тканини, в той час як миші з генетично обумовленою підвищеною секрецією ANG в жировій тканині мають високе АД і збільшену масу жирової тканини. К поточному часу склалося уявлення про те, що компоненти РААС, секретуються з жирової тканини, можуть грати важливу ауто-, пара- і ендокринну роль в патогенезі ОЖ, ІР і АГ [31].

Дослідження тварин і людей показали, що циркулюючі рівні ANG підвищені при ОЖ, тоді як експресія мРНК ANG жирової тканини не змінюється або навіть трохи зменшена. Крім того, експресія мРНК ANG в печінці не залежить від нутриєнтного статусу. Можливе пояснення для кажущогося несходства між підвищеними сировоточними рівнями ANG і інгібованою експресією мРНК ANG при ОЖ полягає в тому, що кількісне зростання маси тваринного жиру перевищує здатність петлі зворотного зв'язку підтримувати рівні циркулюючого ANG в межах норми [13].

Сповідалось про суттєвому зниженні рівнів плазменної активності ренину, Aldo і середнього АД в результаті втрати

веса у 25 тучных больных, находящихся на 12-недельной низкокалорийной диете, разделенных на две группы с низким (40 ммоль) и средним (120 ммоль) потреблением соли. Снижение ренина и среднего АД коррелирует со снижением веса в обеих группах, но снижение Aldo было количественно меньше. Предполагают, что снижение ренина может играть важную роль в снижении АД при потере веса. В ряде исследований показано снижение АД у нормотензивных пациентов с успешным снижением веса тела. Снижение веса было связано как минимум с 50%-ным уменьшением уровня ренина [13].

Отмечают позитивные корреляции между плазменными уровнями ANG, ренина и активностью АПФ [1]. Взаимоотношение между плазменным лептином и плазменными уровнями ANG предполагает, что адипозная ткань может непосредственно вносить вклад в циркулирующие уровни ANG, при этом, лептин является мерой массы жировой ткани. Ряд исследований показали, что на фоне ОЖ мРНК ANG, Ang I и АПФ экспрессируются не только адипоцитами, существует разница между количеством, экспрессируемым висцеральной и подкожной жировой тканью, что предполагает различные роли и различное регулирование РААС в двух типах тканей [32].

Влияние Ang II на липолиз спорно, и блокада ингибитора АПФ в РААС не имела никакого эффекта на липолиз целого организма. Некоторые исследования продемонстрировали потерю веса и уменьшение массы белой адипозной ткани (WAT) при применении ингибиторов АПФ у крыс на фоне хронического введения Ang II [27]. Тучные субъекты секретируют больше Ang II из адипоцитов, который может содействовать развитию зависимой от ожирения АГ. Возможно, Ang II содействует развитию также ИР благодаря влиянию на метаболизм глюкозы. Показано, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина

(БРА) улучшают чувствительность к инсулину [12]. Регуляторные механизмы РААС в жировой ткани находятся под влиянием нутриентных и гормональных факторов и, возможно, β -адренергического стимулирования, но пути этих механизмов еще недостаточно изучены.

Повышение уровня Aldo плазмы ассоциируется с МС, ИР, ОЖ. При первичной гиперальдостеронемии и низкой активности ренина и Ang II отмечается высокий уровень глюкозы плазмы и преобладание МС по сравнению с лицами с эссенциальной гипертензией. В другом исследовании показано, что степень ИР была выше, а уровень адипонектина ниже в случае первичной гиперальдостеронемии по сравнению с АГ. Связь между повышенным уровнем Aldo и ИР подтверждается также тем, что резекция опухоли, продуцирующей Aldo, повышает чувствительность к инсулину [2]. В исследовании Framingham Offspring Study было обнаружено, что Aldo положительно коррелирует и с развитием метаболического синдрома (МС), и с возрастанием САД, указывая, что его уровни свидетельствуют о начале гипертензии и МС [17]. Значение Aldo в патогенезе АГ подтверждается исследованиями на собаках, у которых диетой было вызвано ОЖ. Последующее введение антагониста Aldo – эплеренона заметно ослабляет гломерулярную гиперфилтрацию, ретенцию натрия и гипертензию. Aldo секретируется корой надпочечников в ответ на Ang II, обсуждаются и другие факторы увеличения уровня Aldo у тучных больных. Инсулин, например, стимулирует секрецию Aldo клетками зоны гломерулярных клеток *in vitro* у крыс [19]. Прямое взаимоотношение между GI и плазменным Aldo было продемонстрировано у людей [28]. К тому же полученные данные указывают, что абдоминальная жировая ткань непосредственно повышает продукцию Aldo. Обсуждается в этом контексте окисление эндогенных жирных кислот, высвобожда-

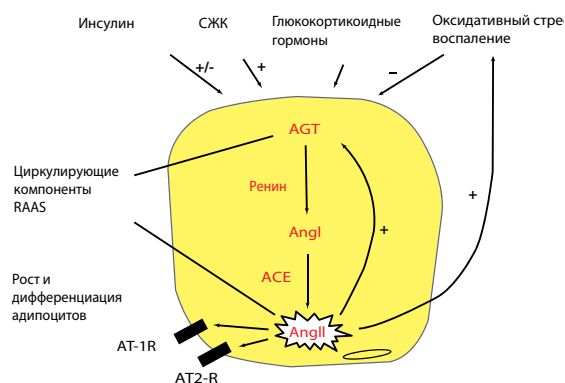


Рис. 4. Ренин-ангіотензин-альдостеронова система адипоцитів (RAAS). Адипоцитарна RAAS вовлечена в ауто- і паракринну регуляцію росту і диференціації адипоцитів. Относительный вклад RAAS адипоцитів в циркулюючий рівень ангиотензиногена (AGT) і ангиотензину II (AngII) коррелюють з кількістю жирової тканини. Оксидативний стрес і запалення, пов'язані з ожирінням, можуть інгібувати RAAS адипоцитів на клітинному рівні: ACE – ангиотензин-превращающий фермент; AngI – ангиотензин I; AT1-R/AT2-R – рецептори ангиотензину II типа 1; СЖК – свободные жирные кислоты [9]

юючихся із висцеральних жирових депо. СЖК стимулюють секрецію Aldo надпочечниками після окислення в печені. Адипоцити людини виділяють ще неідентифіковані мінералокортикоидстимулюючі фактори і роблять адренкортикальні клітини чутливими до Ang II. Збільшені плазменні рівні Aldo, в свою чергу, підвищують ретенцію натрія, запалення, оксидативний стрес і ІР [7], які сприяють розвитку гіпертонічного стану, відносно резистентного до фармакологічної терапії.

Багато судинних ефектів Ang II і Aldo заключаються в активації NADPH оксидазної системи судин — основного джерела ROS. Метаболічні порушення, пов'язані з ОЖ і МС, включають порушення захопту глюкози, стимульованого інсуліном, зниження активності eNOS, рівня біодоступного NO. Ці процеси послаблюють вазодилатацію і знижують доставку субстратів до тканин. Пове-

щення плазменного рівня Aldo відповідає за зниження метаболічних ефектів інсуліна в тканинах судин. Підвищення продукції ROS, стимульоване AT-II і альдостероном, також є важливим в цьому процесі [36]. Люди з ІР, ОЖ і підвищеним рівнем Aldo більш схильні до ендотеліальної дисфункції і розвитку АГ. Високий рівень Aldo викликає гіперфільтрацію в нирках і сприяє розвитку гломерулярної і тубулоінтерстиціальної хвороби. Індуцьоване Aldo пошкодження нирок схоже до пошкодження, індуцьованого дефіцитом інсулінового сигналу [11].

Антагоністи MR скасовують локальні сигнали РААС, знижують гломерулярне ремоделювання і покращують ефекти інсуліну, знижують NADPH-оксидазну активність і продукцію ROS. У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХПН) комбінація блокаторів MR з інгібіторами АПФ або блокаторами AT1-R ефективно знижує протеїнурію і альбумінурію [25].

Тканева і циркулююча РААС знаходяться в стані постійного взаємодіяння. ANG і AngI і II продуцуються в певному місці і в той же час захоплюються клітинами, в яких переэкспресуються рецептори Ang II (рис. 4).

Продукція ANG є причиною, і результатом гіпертрофії адипоцитів і призводить до підвищенню АД через діяння Ang II, який індуцьовує системну вазоконстрикцію, пряму ретенцію натрія і води і збільшує продукцію Aldo. Тому Ang II визначає високо-солеву чутливість АД при ОЖ. Другий потенціальний механізм активації РААС може бути хронічним підвищенням симпатического тону, викликаючи ренальну вазоконстрикцію і ренинзалежну АГ [23].

Список литературы

1. Асташкин Е. И. Ожирение и артериальная гипертония / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // [Электронный ресурс] Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3, № 4. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc/271510.htm>.
2. Кравченко Н. А. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении / Н. А. Кравченко, Н. Н. Клименко // *Вопр. эндокринол. патологии.* – 2012. – № 1. – С. 84–93.
3. Леженко Г. А. Факторы формирования артериальной гипертонии у детей с ожирением / Г. А. Леженко, К. В. Гладун, Е. Е. Пашкова // *Дітячий лікар.* – 2011. – № 3. – С. 23–34.
4. Недогода С. В. Ожирение и артериальная гипертония: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. / С. В. Недогода – М. : ООО «Медиком», 2012. – 80 с.
5. Hypertension and Obesity/ Aneja Ashish, Ashish Aneja, Fadi El-Atat, Samy I. [et al.] // *Recent Progress in Hormone Research.* – 2004. – Vol. 59. – P. 169–205.
6. Chalmers L. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease / L. Chalmers, F. J. Kaskel, O. Bamgbole // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 13. – P. 352–364.
7. Colussi G. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients / G. Colussi, C. Catena, R. Lapenna [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 2349–2354.
8. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
9. Dorresteijn J.A.N. Etiology and Pathophysiology. Mechanisms linking obesity to hypertension / J.A.N. Dorresteijn, F.L.J. Visseren, W. Spiering // *Obesity reviews.* – 2012. – Vol. 13. – P. 17–26.
10. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system / S. Engeli, J. Bohnke, K. Górzelnik [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 356–362.
11. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism / F. Fallo, F. Veglio, C. Bertello [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 91, № 2. – P. 454–459.
12. Gerbino P. P. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents / P. P. Gerbino, O. Shoheiber // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2007. – Vol. 64(12). – P. 1279–1283.
13. Goossens G.H. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders / G. H. Goossens, E. E. Blaak, M. A. van Baak // *Obes. Rev.* – 2003. – Vol. 4. – P. 43–55.
14. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives / G. GpaaCsi, R. Dell'Oro, A. Facchini [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2363–2369.
15. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension / J. E. Hall, M. W. Brands, D. A. Hildebrandt [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 605–618.
16. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal diseases / J. E. Hall, E. D. Crook, D. W. Jones [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2002. – Vol. 324. – P. 127–137.
17. Hayden M. R. Pancreatic Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Cardiometabolic Syndrome and Type-2 Diabetes / M. R. Hayden, J. R. Sowers // *J. Cardiometabol. Synd.* – 2008. – Vol. 3. – P. 129–131.
18. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome / Yanai Hidekatsu, Tomono Yoshiharu, Ito Kumie [et al.] // *Nutrition Journal.* – 2008. – Vol. 7. – P. 10.
19. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study / E. Ingelsson, M. J. Pencina, G. H. Tofler [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 984–992.
20. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity / S. Kassab, T. Kato, F. C. Wilkins [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – P. 893–897.
21. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic / N. Kambham, G. S. Markowitz, A. M. Valeri [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1498–1509.
22. Impact of obesity on 24-h ambulatory blood pressure and hypertension / V. Kotsis, S. Stabouli, M. Bouldin [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 602–607.

23. Mechanisms of obesity-induced hypertension / V. Kotsis, S. Stabouli, S. Papakatsika [et al.] // *Hypertension Research*. – 2010. – Vol. 33. – P. 386–393.
24. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries / V. Kotsis, S. Stabouli, C. Papamichael [et al.] // *Obesity*. – 2006. – Vol. 14. – P. 1708–1715.
25. Enhanced aldosterone signaling in the early nephrology of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors / M. Nagase, S. Yoshida, S. Shibata [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 3438–46.
26. Parati G. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk / G. Parati, C. Lombardi, K. Narkiewicz // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. R1671–R1683.
27. Paul M. Physiology of local renin-angiotensin systems / M. Paul, A. P. Mehr, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 747–803.
28. de Paula R.B. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration / R. B. de Paula, A. A. da Silva, J. E. Hall // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 41–47.
29. Ran J. Angiotensin II infusion increases hepatic triglyceride production via its type 2 receptor in rats / J. Ran, T. Hirano, M. Adachi // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1525–1530.
30. Rocchini A. P. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs / A. P. Rocchini, I. Q. Yat, A. Gokee // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 1011–1016.
31. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus / A. Saiki, M. Ohira, K. Endo [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58. – P. 708–713.
32. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in human / R. Sarzani, F. Savi, P. Dessi-Fulgheri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 831–843.
33. Skurk T. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF- κ B / T. Skurk, van V. Harmelen, H. Hauner // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1199–1203.
34. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal medial thickness / S. Stabouli, V. Kotsis, C. Papamichael [et al.] // *J. Ped.* – 2005. – Vol. 147. – P. 651–656.
35. Influences of gender on the interaction between sympathetic nerve traffic and central adiposity / J. Tank, K. Heusser, A. Diedrich [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 4974–4978.
36. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes / T. Wada, S. Ohshima, E. Fujisawa [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150. – P. 1662–1669.
37. Valensi P. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension / P. Valensi, M. Assayag, M. Busby // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1996. – Vol. 20. – P. 574–579.
38. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure / C. Weyer, R. E. Pratley, S. Snitker [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 531–537.
39. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects / M. R. Wofford, Jr Anderson, C. A. Brown [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 694–698.

Резюме

Патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения*А. Н. Беловол, В. В. Школьник*

Статья посвящена актуальному направлению в клинике внутренних болезней – коморбидности. Рассматриваются патофизиологические механизмы формирования и прогрессирования артериальной гипертензии, возникающей у пациентов на фоне ожирения. Выделено несколько основных направлений, где могут наблюдаться характерные для такого сочетанного взаимодействия проявления. Авторами сделана попытка показать на молекулярном и патофизиологическом уровнях всю важность данных процессов, которые, в свою очередь, усугубляя друг друга, приводят к инвалидизации и смертности населения, что является крайне недопустимым фактом на уровне популяции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, коморбидность.

Pathophysiological Mechanisms of Hypertension Associated with Obesity*A.N. Belovol, V. V. Shkolnik*

The article focuses on one of the current areas of internal medicine – comorbidity. It covers pathophysiological mechanisms of formation and progression of hypertension occurring in patients with obesity. Several key areas were identified where such symptoms may be observed which are typical for such combination. The authors attempt to show at the molecular and pathophysiological levels the importance of these processes, which, enhancing each other, in their turn cause disability and death – facts extremely unacceptable at the population level.

Key words: hypertension, obesity, comorbidity.

Summary

Патофізіологічні механізми розвитку артеріальної гіпертензії на тлі ожиріння*О. М. Біловол, В. В. Школьник*

Стаття присвячена актуальному напрямку в клініці внутрішніх хвороб – коморбідності. Розглядаються патофізіологічні механізми формування та прогресування артеріальної гіпертензії, що виникає у пацієнтів на тлі ожиріння. Виділено кілька основних напрямків, де можуть спостерігатися характерні для такого поєднаної взаємодії прояви. Авторами зроблено спробу показати на молекулярному і патофізіологічному рівнях всю важливість даних процесів, які, своєю чергою, посилюючи один одного, призводять до інвалідизації та смертності населення, що є вкрай неприпустимим фактом на рівні популяції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, коморбідність.