

УДК: 616.379-008.64:616.12-056.52-092

Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова

Харьковский национальный медицинский университет

ВКЛАД ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИЕ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

Вклад ожирения в развитие кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа

Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова

Неинфекционные эпидемии являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной медицины. Сахарный диабет был признан экспертами ВОЗ глобальной эпидемией XXI века в связи с широкой распространенностью этого заболевания и его тяжелыми инвалидизирующими осложнениями. Поражение сердечно-сосудистой системы является одним из опаснейших последствий диабета, тяжесть которого резко нарастает у больных с сопутствующим ожирением. В статье освещаются современные взгляды на жировую ткань, её патоморфологию, эндокринные функции, а также патофизиологические механизмы влияния токсических концентраций некоторых гормонов жировой ткани на развитие кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, жировая ткань, лептин, резистин, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6.

Резюме

Внесок ожиріння у розвиток кардіальної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу

Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова

Неінфекційні епідемії є однією з найбільш складних і актуальних проблем сучасної медицини. Цукровий діабет був визнаний експертами ВООЗ глобальною епідемією XXI сторіччя у зв'язку з широкою розповсюдженістю цього захворювання та його важкими ускладненнями. Ураження серцево-судинної системи є одним з найнебезпечніших наслідків діабету, важкість якого різко зростає у хворих із супутнім ожирінням. У статті висвітлено сучасні погляди на жирову тканину, її патоморфологію, ендокринні функції, а також патофізіологічні механізми впливу токсичних концентрацій деяких гормонів жирової тканини на розвиток кардіальної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, жирова тканина, лептин, резистин, прозапальні цитокіни, інтерлейкін - 1 β , інтерлейкін -6.

Summary

The contribution of obesity to the development of cardiac disease in patients with type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

Non-infectious epidemics are the most complex and urgent problems of modern medicine. Diabetes mellitus has been recognized by experts of WHO global epidemic of the XXI century due to the prevalence of this disease and its severe disabling complications. The damage of the cardiovascular system is one of the most dangerous effects of diabetes, the severity of which increases sharply in patients with concomitant obesity. The article highlights the modern views about adipose tissue, its pathomorphology and endocrine functions, as well as pathophysiological mechanisms of elevated concentrations of certain hormones on adipose tissue development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, adipose tissue, leptin, resistin, proinflammatory cytokines, interleukin -1 β , interleukin -6.

Сахарный диабет (СД) является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, которым страдает от 3 до 30% населения экономически развитых и развивающихся стран. По оценкам исследователей, на сегодняшний день насчитывается более 330 млн больных СД в мире [1]. СД – один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Больные СД 2 типа по степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и, соответственно, по стратегии лечения приравнены к больным, перенесшим инфаркт миокарда или имеющим ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1, 2].

Значительную роль в развитии инсулинорезистентности (ИР), СД и ССЗ играет избыточная масса тела. Ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний, которым страдает более 1 млрд. людей в мире, что дало право ВОЗ объявить его глобальной эпидемией [2].

Распространенность лиц с избыточной массой тела среди взрослого населения США составляет около 35%, а среди детей и подростков - более 15% [3, 4]. Анализ объединенных данных нескольких исследований в Европе с использованием прямых антропометрических измерений показывает, что распространенность избыточного веса среди мужчин колеблется в пределах от 15 до 30%, а среди женщин - от 11 до 34%, но при этом наблюдаются значительные географические различия (частота выше в Центральной, Восточной и Южной Европе) [5].

Ожирение опасно своими осложнениями и является одной из ведущих причин смертности и заболеваемости, в частности, ССЗ, метаболическим синдромом и некоторыми формами рака [6]. Установлено, что заболеваемость ССЗ с осложнениями (инфаркт, инсульт, почечная

недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (СН)) и СД 2 типа увеличивается с повышением веса тела [7, 8].

Риск кардиоваскулярной и общей смертности увеличивается даже при достижении верхней границы нормальной массы тела. По результатам исследования здоровья медицинских сестер (Nurses Health Study), у женщин с индексом массы тела (ИМТ), который приближается к верхней границе нормы (от 23 до 24,9 кг/м²), риск развития ИБС был в 2 раза выше, чем у участниц с ИМТ менее 21 кг/м² [9].

Избыточное накопление интраабдоминального жира связано с более высоким риском метаболических расстройств и ССЗ, чем подкожное накопление жира. Причины этой связи до конца не выяснены, но было выдвинуто несколько гипотез. Существует предположение относительно непосредственного влияния висцерального жира на ИР, метаболизм липопротеинов и артериальное давление [6, 8]. Продукты сальниковых и мезентериальных жировых депо попадают в воротную вену и печень. В процессе липолиза из этих хранилищ высвобождаются свободные жирные кислоты (ЖК), которые могут вызывать ИР в печени, быть субстратом для синтеза липопротеинов и/или храниться в виде нейтральных липидов в гепатоцитах. Кроме того, определенный вклад в развитие метаболических нарушений и ССЗ могут вносить специфические протеины и гормоны, которые продуцируются оментальной и мезентериальной жировой тканью, такие как провоспалительные молекулы, ангиотензиноген и кортизол [10]. Согласно другой гипотезе, подкожный жир имеет ограниченную возможность сохранять избыток энергии, что приводит к чрезмерному поступлению ЖК из интраабдоминального жира и «эктопических» хранилищ, таких как печень, мышцы и островки поджелудочной железы. Таким образом, избыточное накопление интраабдоминального жира

считается лишь проявлением чрезмерного потока ЖК из подкожных депо [6].

Жировая ткань секретирует около 100 биоактивных пептидов или протеинов, которые получили название адипокинов. Они играют важную роль в энергетическом и сосудистом гомеостазе, а также в иммунитете, и имеют большое значение в патогенезе метаболического синдрома [3, 6]. В середине 1990-х гг. описание повышенной экспрессии и секреции ФНО- α у грызунов с избыточным весом позволило связать воспаление с чрезмерным накоплением интраабдоминального жира и ИР [11]. После открытия лептина, специфического адипокина, обладающего настоящими гормональными эффектами, жировая ткань была признана эндокринным органом [6, 12]. После этого начались пристальные исследования биологических функций адипоцитов, включая их метаболическую и эндокринную активность, в частности секрецию так называемых адипокинов. На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что последствия чрезмерного накопления интраабдоминального жира, такие как ССЗ и СД 2 типа, во многом обусловлены действием адипокинов. Иными словами, жировая ткань производит непосредственный вклад в развитие осложнений ожирения.

Жировая ткань как секреторный орган имеет определенные особенности. Во-первых, различные жировые депо имеют неоднородные характеристики по метаболическим возможностям и паттерну секреции адипокинов. Различия в секреции могут иметь местное влияние на аутокринные или паракринные механизмы, а также могут непосредственно влиять на печень [8]. Рассматривая вклад каждого депо в системный уровень адипокинов, следует учитывать, что интраабдоминальный жир составляет лишь 15% от общего количества жира в организме [4]. Кроме того, на системный уровень некоторых адипокинов наряду с жировой тканью могут

влиять другие органы. Во-вторых, жировая ткань состоит из различных типов клеток: зрелых адипоцитов и стромально-васкулярных клеток (нежировые клетки, включающие макрофаги), каждый из которых в разной степени участвует в секреторном функционировании жировой ткани.

При избыточном накоплении жира и метаболических нарушениях наблюдается значительная дисрегуляция почти всех известных адипокинов. Продукция многих провоспалительных адипокинов, таких, как ФНО- α , интерлейкина (ИЛ)-6, лептина и др., нарастает пропорционально накоплению жира, вызывая развитие метаболических осложнений [13]. Секреция некоторых адипокинов, обладающих противовоспалительными свойствами или увеличивающих чувствительность к инсулину (например, адипонектина), наоборот, снижается. В дальнейшем отсутствие чувствительности к действию адипокинов может приводить к уменьшению эффектов некоторых из них (например, лептина) [14].

Лептин - это гормон с молекулярной массой 16 кДа, секретирующийся в большей степени адипоцитами белой жировой ткани. Кроме того, лептин может производиться другими тканями, в частности плацентой, скелетными мышцами и сосудистыми клетками. Его секреция также зависит от жирового депо, в частности она выше в подкожных по сравнению с висцеральными депо [15]. На заре исследования биологии и физиологии лептина возникло впечатление, что этот адипокин (от греческого leptos - тонкий) передает головному мозгу сигнал снизить потребление пищи и массу тела [12]. Такое впечатление было обусловлено тем, что грызуны, у которых хватало функционального лептина, отличались потреблением избыточного количества пищи и повышением массы тела. Введение лептина приводило к обратному развитию этих патологических явлений. Однако в дальнейшем возникли сомнения относительно того, что лептин является гормоном

«антиожирения», поскольку наиболее распространенные формы ожирения обычно сопровождаются гиперлептинемией и лептинорезистентностью [16].

С другой стороны, нейроэндокринные (такие как бесплодие) и иммунологические расстройства, наблюдавшиеся у мышей с недостатком лептина, напоминали изменения, возникающие при голодании. Изменения, вызванные голоданием, могут быть уменьшены при условии лечения лептином *in vivo* [17]. Таким образом, в настоящее время лептин считается гормоном, который скорее сигнализирует о нехватке энергии, чем о необходимости снизить вес.

Лептин влияет на головной мозг (гипоталамус, кору и лимбический комплекс), большинство периферических тканей (поджелудочную железу, печень) и иммунную систему. Наиболее исследованными являются центральные эффекты лептина в гипоталамусе касательно энергетического гомеостаза, а также его роль в репродуктивных функциях. Кроме того, нарушения периферической активности лептина у мышей не вызывает существенного энергетического дисбаланса и нарушения метаболизма глюкозы [18].

У человека лептин из периферии транспортируется в мозг, связывается со своим рецептором в гипоталамусе и подавляет секрецию «орексигенных» пептидов (например, нейропептид Y и agouti-связанный протеин), а также стимулирует секрецию «анорексигенных» пептидов (например, проопиомеланокортина и адренкортикотропного гормона) [16], таким образом уменьшая аппетит и потребление пищи. При распространенных формах ожирения резистентность к лептину объясняют уменьшением его транспорта через гематоэнцефалический барьер и действия на гипоталамус [6]. Низкий уровень лептина вызывает переизбыток, а также уменьшает потери энергии и секрецию половых и тиреоидных гормонов. С точки зрения эволюции, уменьшение уровня лептина может быть механизмом, который

помогает защитить организм от последствий голодания за счет ограничения потребления энергии и усиления ее хранения [16]. У больных с избыточной массой тела, потерявших вес, этот механизм способствует сохранению энергии и восстановлению массы тела. Введение в организм «заместительной» дозы лептина для восстановления его уровня позволяет избежать быстрого восстановления потерянного веса [17]. Это означает, что похудение является состоянием относительного недостатка лептина. Результаты последних исследований также свидетельствуют, что наряду с воздействием на гипоталамус лептин действует на кору и лимбические области, которые участвуют в когнитивных и эмоциональных аспектах пищевого поведения [15].

Лептин стимулирует окисление ЖК и захват глюкозы, а также препятствует накоплению липидов в жировой и других тканях. Эктопические липиды могут вызывать функциональные нарушения (липотоксичность). Эти метаболические эффекты лептина частично обусловлены действием на гипоталамус и активацией симпатической нервной системы [19]. Заместительная терапия лептином у больных с тяжелой липодистрофией и недостатком лептина приводит к снижению ИР, гликемии и накопления липидов в печени [17]. При распространенных формах ожирения резистентность к лептину, наоборот, может способствовать эктопическому накоплению липидов, что, в свою очередь, увеличивает ИР [6, 16].

Продукция лептина может отвечать на цитокиновую стимуляцию. Экспериментальные работы показали, что ФНО- α стимулирует секрецию лептина в культуре адипоцитов от мышей с ожирением [18].

Учитывая то, что лептин является соединительным звеном между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, в последние несколько лет высказывается предположение о том, что этот адипокин

является важным посредником между ожирением и развитием ССЗ [6, 8]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что повышение уровня лептина коррелирует с маркерами метаболического синдрома и, возможно, лептин может быть независимым фактором риска развития сердечной патологии [14].

После открытия резистина в качестве нового вещества, которое вырабатывается адипоцитами и влияет на чувствительность к инсулину, было выдвинуто предположение, что именно с ним связано формирование ИР у пациентов с повышенной массой тела. До настоящего времени многие биологические эффекты и аспекты регуляции резистина остаются не совсем понятными, а его роль как медиатора ИР у человека не доказана. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об участии резистина в процессах воспаления, которые могут играть патогенетическую роль в развитии атеросклероза и, соответственно, иметь большое клиническое значение.

Резистин был открыт в 2001 году тремя независимыми группами исследователей, изучавшими механизмы действия тиазолидиндионов и факторы, секретируемые жировой тканью, которые подобны белкам воспаления. Резистин – богатый цистеином пептид весом 12,5 кДа, который принадлежит к семейству резистиноподобных молекул. У человека этот пептид насчитывает 114 аминокислот [20]. Результаты всех исследований, за исключением одного, свидетельствуют о том, что у человека, в отличие от грызунов, экспрессия резистина происходит не в адипоцитах [21]. Высокий уровень экспрессии и секреции отмечен в костном мозге и периферических мононуклеарных клетках [22]. Несколько ниже уровень экспрессии резистина наблюдается в легких, плаценте и β -клетках поджелудочной железы [23, 24]. Данные результатов экспериментов на животных убедительно доказывают связь между повышенной экспрессией резистина и

ИР, что указывает на потенциальную роль этого адипокина в развитии ИР у лиц с избыточной массой тела [25]. Однако результаты клинических исследований противоречивы. В некоторых исследованиях была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем резистина, избыточным весом и ИР [25], однако в других исследованиях такая связь отсутствовала [26]. Анализируя данные клинических исследований, следует помнить, что резистин может встречаться в разных изоформах, которые по-разному определяются иммуноферментными методами [20].

Обмен резистина зависит от нутритивного и гормонального статуса. Подобно глюкозе и инсулину, уровень резистина низкий натощак и повышается после приема пищи [26, 27]. Тиазолидиндионы наряду с повышением чувствительности к инсулину уменьшают экспрессию резистина *in vitro*. Однако их эффекты *in vivo* менее понятны, поскольку у грызунов зафиксировано как положительное, так и отрицательное их влияние на уровень резистина [20]. Секретию резистина увеличивают катехоламины, гормон роста и эндотелин-1. Концентрация резистина в тканях уменьшается под влиянием инсулина, ФНО- α и дексаметазона, и увеличивается под влиянием половых гормонов, гипергликемии и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-10 [26, 28].

В исследовании Moon В. было показано, что резистин негативно влияет на метаболизм глюкозы, препятствуя ее вхождению в клетки [29]. Введение экзогенного резистина здоровым мышам приводило к нарушению толерантности к глюкозе и гиперинсулинемии, в то время как блокирование резистина антителами позволяло уменьшить ИР у грызунов с избыточной массой тела [27]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что резистин способствует ИР, по крайней мере у грызунов. Другие эффекты резистина охватывают его прямое воздействие на жировую ткань. Резистин подавляет адипогенез, регулирует количество адипоцитов и содержание

жира в них, метаболизм адипоцитов за счет влияния на обмен ЖК/триглицеридов. Результаты клинических исследований свидетельствуют об участии резистина в развитии воспаления, что согласуется с данными о его подавляющей экспрессии мононуклеарными клетками. Уровень резистина демонстрирует независимую связь с маркерами воспаления и может быть связан с факторами риска развития атеросклероза [25]. По некоторым данным уровень резистина коррелирует с маркерами воспаления и может рассматриваться как предиктор развития ССЗ [6].

На клеточном уровне резистин демонстрирует мощные провоспалительные свойства за счет увеличения секреции провоспалительных цитокинов [25]. Резистин также участвует в пролиферации и активации гладких мышц и эндотелиальных клеток, а также экспрессии молекул адгезии [20]. На функциональном уровне резистин снижает уровень эндотелия и эндотелийзависимой вазодилатации [21]. Эти результаты указывают на возможную роль резистина в патогенезе атеросклероза.

Следует отметить, что биологические эффекты резистина у мышей и у людей существенно отличаются, и множество их аспектов еще изучены недостаточно. У мышей резистин является антагонистом инсулина. У человека, напротив, имеется положительная связь резистина с инсулином. Однако некоторые исследователи ставят под сомнение роль резистина как главного посредника в развитии ИР при ожирении. С другой стороны, растет количество данных об участии резистина в воспалительных процессах различного генеза, что указывает на его потенциальное клиническое значение. Вероятно, исследования в этом направлении являются многообещающими и перспективными.

В последние годы подтверждается роль провоспалительных цитокинов в развитии осложнений ожирения, формировании ССЗ, ИБС, хронической

СН, метаболических нарушений, ИР, СД. Кроме того, активация системы цитокинов, начиная с ранних ступеней формирования ожирения и синдрома ИР, может быть рассмотрена в качестве маркера тяжести и предиктора развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых осложнений этих заболеваний [3, 30]. Большой группой среди цитокинов выделяют семейство интерлейкинов.

Первым шагом к пониманию развития воспаления в жировой ткани при избыточной массе тела является характеристика типов клеток, которые принимают в нем участие. Состав жировой ткани может изменяться в зависимости от её анатомической локализации и массы тела человека. У людей с избыточной массой тела для жировой ткани свойственны гипертрофия (увеличение размера) и гиперплазия (увеличение количества) адипоцитов, инфильтрация макрофагами, активация эндотелиоцитов и фиброз. Зрелые адипоциты составляют 50-85 % от общего количества клеток жировой ткани. У пациентов с ожирением количество адипоцитов больше, чем у людей с нормальной массой тела. Это количество устанавливается в детстве и подростковом возрасте и остается постоянным в течение жизни [2]. Spalding et al. установили, что во взрослом возрасте ежегодно обновляется около 10% жировых клеток независимо от ИМТ. Тот факт, что количество адипоцитов устанавливается в раннем возрасте, объясняет, почему $\frac{3}{4}$ детей с избыточным весом в дальнейшем становятся взрослыми с ожирением, и наоборот, только 10% детей с нормальной массой тела имеют избыточный вес во взрослом возрасте [4].

Повышенное содержание жира в полностью дифференцированных адипоцитах, приводящее к их гипертрофии, считается важнейшим фактором накопления жира у взрослых людей. Размер адипоцитов связан с дисрегуляцией экспрессии и секреции адипокинов у человека. В

гипертрофированных адипоцитах увеличивается продукция провоспалительных молекул [31].

Избыточное накопление интраабдоминального жира ассоциируется с инфильтрацией жировой ткани макрофагами, и эти данные позволяют объяснить связь между повышением веса и воспалением [32, 33]. Дополнительный вклад могут вносить другие воспалительные клетки (например, Т-лимфоциты), которые также инфильтрируют жировую ткань при избыточном накоплении жира, но об этом известно пока недостаточно [32, 34].

Инфильтрация макрофагами жировой ткани у человека коррелирует с размером адипоцитов и ИМТ, она выше в сальниковом жире по сравнению с подкожным жиром и уменьшается после бариатрических хирургических вмешательств [32, 33]. Большинство макрофагов при избыточном накоплении жира собираются вокруг мертвых адипоцитов, образуя короноподобные структуры и уничтожая их остатки. Накопление макрофагов способствует развитию осложнений ожирения. Повышенная инфильтрация макрофагами связана с формированием фиброзно-воспалительных очагов в печени, системной артериальной дисфункцией и ИР у людей с избыточным весом [35]. При воспалении активация эндотелиальных клеток приводит к передаче сигналов между клетками, что способствует продукции ряда молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, которые привлекают лейкоциты и способствуют их активации. В конце концов, это приводит к адгезии моноцитов и эндотелиальных клеток, а также повышению инфильтрации моноцитами/макрофагами жировой ткани [6].

Большинство интерлейкинов имеет широкий перекрестный спектр биологической активности, поэтому сложно выделить медиатор-специфический эффект каждого. Есть множество функций,

перекрывающих друг друга, и это позволяет потенцировать синергические эффекты. Функция каждого интерлейкина зависит от его клеток-мишеней. Цитокины, которые способны индуцировать гибель кардиомиоцитов, цитотоксичны и для других типов клеток. Это типичные провоспалительные интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и др. [34].

Ряд доказательств, основанных на доклинических и клинических исследованиях, демонстрирует связь между воспалением и коагуляцией. Экспрессия этих медиаторов может изменять внутрисосудистую среду с гемодинамически стабильной на прокоагулянтную даже при отсутствии генерализованного воспаления. Дополнительно интерлейкины обладают способностью усиливать синтез эндотелина эндотелиальными клетками и макрофагами, результатом чего является повышение реактивности гладкой мускулатуры к локальной вазоконстрикции. Наконец, провоспалительные интерлейкины способны индуцировать апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов и собственно кардиомиоцитов [33, 34].

Установлено, что ожирение ассоциируется со снижением инсулинсекреторной функции β -клеток поджелудочной железы. Данный факт связывают с эффектами глюкозо- и липотоксичности [4, 32]. Кроме того, известно, что β -клетки имеют на мембране рецептор, который специфически связывает ИЛ-1 и отсутствует на других клетках островков. В результате взаимодействия этого цитокина с рецептором происходит угнетение синтеза инсулина, а в цитоплазме клетки накапливаются свободные радикалы [36, 37].

Известны два типа ИЛ-1: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , продукты двух различных генных локусов, расположенных во второй хромосоме человека. ИЛ-1 α находится во внутриклеточной или мембранной форме, либо в незначительном количестве может появляться во внеклеточном пространстве. ИЛ-1 β синтезируется в активном виде, функционирует в

мембранной форме (в большей степени), а также участвует во внутриклеточной регуляции [33].

ИЛ-1 β обладает широким спектром иммунологической и неиммунологической активности. Прежде всего, ИЛ-1 β - это воспалительный цитокин, секреция которого происходит в ответ на воспалительные стимулы активированными клетками иммунной системы. ИЛ-1 β является одним из координаторов воспаления. Биологическое действие ИЛ-1 β связано с его активным привлечением в развитие комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию микроорганизмов, восстановление целостности поврежденных тканей.

ИЛ-1 β с различными биологическими эффектами влияет на костную и хрящевую ткань, мышцы, печень, мозг, клетки поджелудочной железы, клетки опухолей, оказывает стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани. Сигналом продукции ИЛ-1 β являются антигены бактерий и вирусов, ультрафиолетовое облучение, факторы стресса, патологическая секреция других цитокинов.

ИЛ-1 β является одним из основных медиаторов развития острофазового ответа. При повреждении ткани и неадекватности местных защитных механизмов присоединяется системное действие ИЛ-1 β . Это влияние направлено на поддержание гомеостаза и проявляется в активации нейроэндокринной системы, форсировании иммунопоэза, изменении синтеза острофазовых белков печени и циркулирующих лейкоцитов, стимуляции костномозгового кроветворения [34].

Провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, аутоантитела и оксид азота играют важную роль на всех этапах развития сердечной недостаточности и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлена тесная корреляционная связь между уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью

нейрогуморального фона у больных сердечной недостаточностью [34]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 β может нарушать функцию миокарда у больных с ожоговым и септическим шоком [38], миокардитом [39], при отторжении трансплантата и при СН [40], а также у больных ИБС [41]. Согласно данным экспериментальных исследований, ИЛ-1 β подавляет сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным и *in vitro* в моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов, способствует ремоделированию ЛЖ, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. ИЛ-1 β способен быстро подавлять потенциалзависимый кальциевый канал в кардиомиоцитах крыс и сократительную функцию миокарда [42].

Кроме того, доказано, что ИЛ-1 β вызывает гипертрофию клеток, уменьшает экспрессию генов, имеющих отношение к функционированию потенциалзависимых кальциевых каналов, индуцирует транскрипцию тяжелых цепей миозина-b и предсердного натрийуретического фактора [32]. ИЛ-1 β в физиологических концентрациях подавляет экспрессию гена фосфоламбана (небольшого пентамерного белка, который является ключевым регулятором сократимости кардиомиоцитов) при экспериментальном вирусном миокардите, что приводит к развитию кардиомиопатии. При этом наблюдается устойчивое увеличение экспрессии ИЛ-1 β , которое сохраняется и в острой, и в хронической стадиях, хотя увеличение экспрессии других острофазовых показателей зафиксировано только в острой стадии [39]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 β вызывает гипертрофию кардиомиоцитов путем индукции фетальных генов [43].

Выявленную связь между дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и ИЛ-1 с одной стороны, и повышенной экспрессией ИЛ-1 β при ССЗ, с другой, а также данные, характеризующие ожирение в качестве

своеобразного воспалительного процесса дают возможность предположить, что в развитии метаболических изменений в миокарде больных СД, возможно, принимает участие провоспалительный ИЛ-1 β .

Многочисленные исследования позволили объединить ИЛ-1 β и ИЛ-6 в группу интерлейкинов с мощным плейотропным действием, которые участвуют в иммуновоспалительном ответе при различной патологии [34, 43].

ИЛ-6 - это провоспалительный цитокин, который вырабатывается многими типами клеток: фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами, адипоцитами и т.д. Жировая ткань вырабатывает 15-35 % от общего количества ИЛ-6 в организме человека. Продукция ИЛ-6 и его уровень в крови повышается при избыточной массе тела. Из фрагментов висцеральной жировой ткани человека высвобождается в 2-3 раза больше ИЛ-6, чем из фрагментов подкожного жира; большая часть ИЛ-6 производится фибробластами и эндотелиоцитами [44]. ИЛ-6 является мультифункциональным цитокином с широким спектром биологического действия, который зависит от вида клеток-мишеней. К числу последних относят стволовые клетки кроветворения, Т-, В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, эритроциты, тромбоциты, гладкомышечные клетки сосудов и многие другие [34].

В последние годы появились данные об участии ИЛ-6 в развитии атеросклеротического поражения сосудов и о связи ИЛ-6 с дислипидемией [45], а также о повышении этого цитокина в разные периоды острого коронарного синдрома [46] и ИБС [47]. Кроме того, некоторые ученые указывают на связь между хронической СН и экспрессией ИЛ-6, а также на то, что снижение уровня ИЛ-6 ассоциируется с выживанием таких пациентов [48].

ИЛ-6, вероятно, играет определенную роль в развитии ИР и ее осложнений. У мышей, потребляющих много жиров, повышенная продукция ИЛ-6 жировой тканью вызывает ИР в печени [31]. Имеются данные, что у больных СД 2 типа, которые принимали производные сульфонилмочевины и находились на инсулинотерапии и были в состоянии декомпенсации углеводного обмена, уровень ИЛ-6 в обеих группах наблюдения был повышен. После достижения компенсации углеводного обмена отмечено снижение уровня ИЛ-6, фибриногена, уменьшение веса тела [34]. У пациентов с избыточным накоплением интраабдоминального жира средняя концентрация ИЛ-6 в плазме в портальной вене была на 50 % выше, чем в лучевой артерии, и имела прямую корреляционную связь с уровнем С-реактивного белка в крови [49]. Эти данные свидетельствуют о том, что висцеральная жировая ткань является важным источником ИЛ-6, а также указывают на потенциальную связь ожирения, воспаления и ИР. В некоторых исследованиях было обнаружено повышение ИЛ-6 у больных с ожирением, СД, другими метаболическими нарушениями, а также ассоциированными с этими состояниями сердечно-сосудистыми заболеваниями [44, 49, 50].

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о многогранности механизмов развития ССЗ на фоне диабета. Приведенный анализ литературы подтверждает взаимосвязанный характер различных патологических реакций у больных СД с повышенной массой тела. В то же время взаимовлияние и влияние различных патологических факторов повреждения миокарда на фоне СД 2 типа у больных с нормальной и избыточной массой до сих пор остается недостаточно изученным. Таким образом, вышеуказанные данные обосновывают необходимость проведения дальнейшей работы по изучению патогенетических механизмов, а также

прогнозирования развития и особенностей течения кардиальной патологии у больных СД с повышенной массой тела.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Atlas, 2011. – www.idf.org, accessed 09.12.2011.
2. Toouli J. World Gastroenterology Organisation Global Guideline «Obesity» / Toouli J., Fried M., Khan A.G. et al. // WGO Global Guideline. Obesity/ - 2009.
3. Ogden C.L. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003–2006 / Ogden C.L., Carroll M.D., Flegal K.M. // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 2401–2405.
4. Goran M. I. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents / M. I. Goran, G. D. Ball, M. L. Cruz // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. - Vol. 88. — P. 1417–1427.
5. Berghofer A. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review / Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 200.
6. Maury E. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome / Maury E., Brichard S.M. // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 314. – P. 1-16.
7. Miller M. Triglyceride and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association / M. Miller, N.J. Stone, C. Ballantyne et al. // Circulation – published online Apr., 2011; <http://circ.ahajournals.org>.
8. Govindarajan G. Endocrine and Metabolic Effects of Fat: Cardiovascular Implications / Govindarajan G., Alpert M.A., Tejwani L. // Am J of Medicine. – 2008. – Vol. 121. – P. 366-370.
9. Oh K. Abstract Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow up of the Nurses' Health Study / Oh K., Hu F.B., Manson J.E., et al. // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 161, № 7. – P.672- 679.

10. Butler J. Metabolic Syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults / Butler J., Rodondi N., Figaro K. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 47 (8). – P. 1595–602.
11. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. // *Science.* – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.
12. Zhang, Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – P. 425–432.
13. Balistreri C.R. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases / Balistreri C.R., Caruso C., Candore G. // *Mediators of Inflammation.* – 2010. – Vol. 67. – P. 155-174.
14. Lang K. Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration / Lang K., Ratke J. // *Cell Commun. Signal.* – 2009. – Vol. 7 (1). – P. 27.
15. Farooqi I.S. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior / Farooqi I.S., Bullmore E., Keogh J. et al // *Science.* – 2009. – Vol. 317. – P. 1355.
16. Ahima R.S. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss / Ahima R.S. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118 – P. 2380–2383.
17. Oral E.A. Leptin replacement therapy for lipodystrophy / Oral E.A., Simha V., Ruiz E. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 346. - P. 570–578.
18. Guo K. Disruption of peripheral leptin signaling in mice results in hyperleptinemia without associated metabolic abnormalities / Guo K., McMinn J.E., Ludwig T. et al. // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 148. – P. 3987–3997.
19. Minokoshi Y. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D. et al. // *Nature.* – 2008. – Vol. 415. – P. 339–343.

20. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin / Steppan C.M., Lazar M.A. // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 255. – P. 439–447.
21. McTernan P.G. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue / McTernan P.G., McTernan C.L., Chetty R. et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 87 . – P. 2407 – 25.
22. Patel L. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators / Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 300. – P. 472–476.
23. Minn A.H. Resistin is expressed in pancreatic islets / Minn A.H., Patterson N.B., Pack S. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 310. – P. 641–645.
24. Yura S. Resistin is expressed in the human placenta / Yura S., Sagawa N., Itoh H. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1394–1397.
25. Rea R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? / Rea R., Donnelly R. // *Diabetes Obes. Metab.* - 2008. – Vol. 6. – P. 163-170.
26. Barnes K.M. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans / Barnes K.M, Miner J.L. // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 96-107.
27. Rajala M.W. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like moleculebeta selectively impair insulin action on glucose production / Rajala M.W., Lin Y., Ranalletta M. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 111. – P. 225–230.
28. Gerber M. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance / Gerber M., Bottner A., Seidel B., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 90. – P. 4503–4509.

29. Moon B. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation / Moon B, Kwan JJ, Duddy N et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 285. – P. E106–E115.
30. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / Fasshauer M., Paschke R. // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1594 – 1603.
31. Sabio G. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance / Sabio G., Das M., Mora A. et al. // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 1539–1543.
32. Gutierrez D.A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia / Gutierrez D.A., Puglisi M.J., Hasty A.H. // *Curr. Diab. Rep.* – 2009. – Vol. 9 (1). – P. – 26-32.
33. Gill R.S. The impact of obesity on diabetes mellitus and the role of bariatric surgery / Gill R.S, Sharmab A. M., Gill S.S. et al. // *Maturitas.* – 2011. – Vol. 69. – P. 137-140.
34. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец // *X.* – 2007. – С.4-90.
35. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. - Тернопіль: ТДМУ, "Укрмедкнига", 2009. - 620 с.
36. Donath M.Y. Cytokines and beta-cell biology: from concept to clinical translation / Donath M.Y., Storling J., Berchtold L.A. et al. // *Endocr Rev.* – 2008. - № 29. – P. 334-350.
37. Гирін В.В. / Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу / В.В. Гирін // *Клінічна медицина.* – 2009. - №1 – С.28-30.

38. Fischer E. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Escherichia coli septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia / Fischer E., Maramo M., Van Zee K., et al. // J.Clin.Invest. – 2009. – Vol. 89. – P. 1551-1557.

39. Satoh M. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart / Satoh M., Minami Y., Takahashi Y., Nakamura M. // Curr. Heart Fail. Rep. — 2008. - Vol. 5, № 2. — P. 69—74.

40. Мясников Г.В. Нейрогормоны и провоспалительные цитокины у больных с начальной хронической сердечной недостаточностью вследствие артериальной гипертензии в зависимости от наличия инсулинорезистентности / Г.В. Мясников // Укр. Мед. Часопис. – 2008. - № 1 (63) – I-II – С. 38- 42.

41. Волошина О.В. Гіперреактивний тип імунної відповіді у хворих на стабільну стенокардію / О.В. Волошина, О.М. Ломаковський, М.І. Лутай та ін. // Укр. Кардіол. Журнал. – 2009. - № 5. – С. 34-38.

42. Drimal J. Role of inflammatory cytokines and chemoattractants in the rat model of streptozotocin-induced diabetic heart failure / Drimal J., Knezl V., Navarova J. et al. // Endocr. Regul. - 2008. — Vol. 42, № 4. — P. 129—135.

43. Von Haehling S. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders / Von Haehling S., Schefold J.C., Lainscak M. et al. // Heart Fail. Clin. — 2009.- Vol. 5, N 4. — P. 549—560.

44. Eder K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity / Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. // Inflammation Res. – 2009. – Vol. 58, Iss. 11 – P. 727 – 736.

45. Удачкина Е.В. Ревматоидный артрит и атеросклероз: роль интерлейкина-6 / Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Клин. фармакология и терапия. – 2012. - № 1. – С. 86-92.

46. Шальнев В.И. Динамика содержания интерлейкина-6 в плазме крови больных острым коронарным синдромом / В.И. Шальнев // Скорая мед. помощь. – 2011. - № 1. – С. 75-79.

47. Палеев Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, О.В. Москалец, И.С. Белокопытова, И.С. Абудеева // Кардиология. – 2010. - № 2. – С. 69-72.

48. Волкова С. Ю. Прогностическое значение изменений концентраций мозгового натрийуретического пептида, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 при хронической сердечной недостаточности / С.Ю. Волкова // Клин. медицина. – 2008. - № 7. – С. 18-22.

49. Bal Y. Evaluation of the relationship between insulin resistance and plasma tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and C-reactive protein levels in obese women / Bal Y., Adas M., Helvacı A. // Bratisl. Lek. Listy. – 2010. – Vol. 111 (4). – P. 200 – 204.

50. Martin-Cordero L. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise / Martin-Cordero L., Garcia J.J., Hinchado M.D., Ortega E. // Cardiovasc. Diab. – 2011: www.cardiab.com/content/10/1/42.