

Локальные жировые депо как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Г.А. Чумакова^{1,2}, Н.Г. Веселовская^{2,3}, А.А. Козаренко², Л.С. Барбараш²

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

² Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово, Россия

³ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия

Чумакова Г.А. — ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета; Веселовская Н.Г. — старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, кандидат медицинских наук; Козаренко А.А. — научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ; Барбараш Л.С. — директор НИИ КПССЗ СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН.

Контактная информация: Алтайский государственный медицинский университет, ул. Малахова, д. 46, Барнаул, Россия, 656055. Тел.: 8 (903) 910-80-40. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru (Чумакова Галина Александровна).

Резюме

Ожирение ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Одним из механизмов, ведущих к сердечно-сосудистым осложнениям является гормональная активность локальных жировых депо. Белая жировая ткань, расположенная в эпикардальной, висцеральной, паранефральной и периваскулярной областях, оказывает не только локальное механическое воздействие на рядом расположенные органы, но и системное действие через биологически активные вещества. Проатерогенные и провоспалительные хемокины и цитокины вызывают хроническое воспаление сосудистой стенки, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, трансформацию моноцитов в макрофаги, что ведет к дисфункции эндотелия, формированию атеросклеротической бляшки и прогрессированию атеросклероза.

Ключевые слова: жировые депо, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Local fat depots as a cardiovascular risk factor

G.A. Chumakova^{1,2}, N.G. Veselovskaya^{2,3}, A.A. Kozarenko², L.S. Barbarash²

¹ Altay State Medical University, Barnaul, Russia

² Cardiology Research Center, Kemerovo, Russia

³ Altay Regional Cardiology Prophylactic Center, Barnaul, Russia

Corresponding author: Altay State Medical University, 46 Malakhov st., Barnaul, Russia, 656055. Phone: 8 (903) 910-80-40. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru (Galina A. Chumakova, MD, PhD, Professor at the Department of In-Patient and Out-Patient Therapy at Altay State Medical University, Leading Researcher at the Department of Multifocal Atherosclerosis at Cardiology Research Centre).

Abstract

It is well known, that obesity is always associated with high risk of cardiovascular diseases. One of the mechanisms leading to the cardiovascular complications is hormonal activity of local fat depots. White adipose tissue, located in epicardial, visceral, paranephral and perivascular regions, provide not only local mechanic influence on nearby organs, but systemic activity with the help of bioactive substances. Pro-atherogenic and pro-inflammatory chemokines and cytokines lead to chronic inflammation of vascular side, proliferation and migration of smooth muscle cells, monocytes transformation into macrophages. And in the end, it results in endothelial dysfunction, atherosclerosis plaques formation and atherosclerosis progression.

Key words: fat depots, risk factor, cardiovascular diseases.

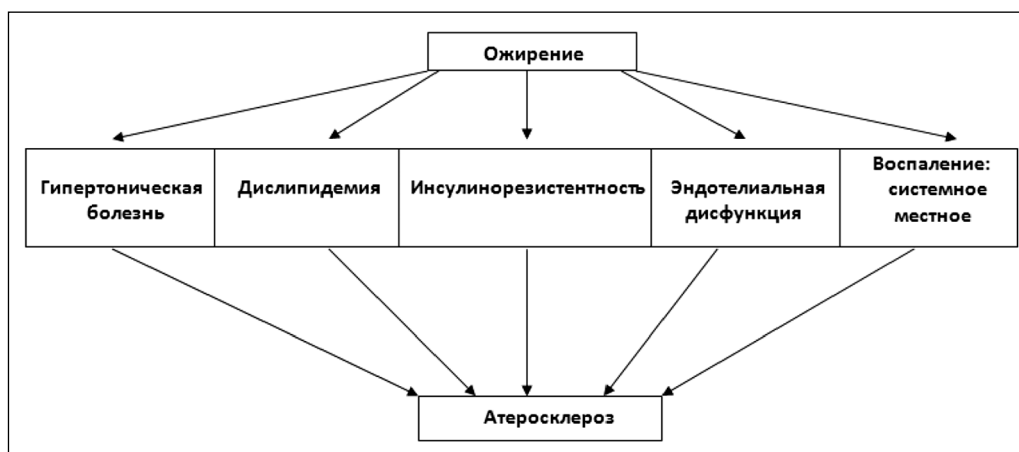
Статья поступила в редакцию: 25.01.10. и принята к печати: 23.07.10.

Во всем мире ожирение ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности населения [1]. Так, в Европе с 1980 г. распространенность ожирения увеличилась в 3 раза, и ежегодно людей, страдающих ожирением, становится на 4 млн. больше [2]. Опубликованы данные о том, что к 2050 г. распространенность сахарного диабета 2 типа (СД) в этих странах достигнет 48 млн. человек и составит 12 % всего населения, основной причиной этого станет увеличение

распространенности ожирения [3]. В последнее время увеличение числа лиц с ожирением отмечается и в других регионах, таких как Средняя Азия, Индия и даже Африка [4–5]. Учитывая эти данные, в настоящее время можно говорить о пандемии ожирения во всем мире.

Ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на все органы и системы организма, включая сердечно-сосудистую (эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ),

Рисунок 1. Ожирение как фактор риска атеросклероза (S. Thalmann; C. Meier, 2007 [92])



внезапная остановка сердца), дыхательную (синдром ночного апноэ, гиповентиляция), пищеварительную (желчнокаменная, рефлюксная болезни), эндокринную (СД 2 типа) системы [6–9].

Конечно, увеличение риска ССЗ у пациентов с ожирением во многом обусловлено наличием АГ, дислипидемии и инсулинорезистентности (ИР). Но в последнее время все больше научных работ подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию ССЗ у пациентов с ожирением, является специфическая гормональная активность белой жировой ткани в организме (БЖТ) [10–14] (рис. 1).

Более десятилетия назад было открыто, что БЖТ является не столько инертным местом хранения жировых отложений в организме в локальных жировых депо, сколько паракринным органом, продуцирующим десятки, а может, и сотни биологически активных веществ, участвующих в регуляции чувства голода и насыщения, воспаления и ангиогенеза, стимулирующих прогрессирование атеросклероза и поддерживающих протромботическое состояние [15–16].

Локальные жировые депо

У людей прогрессирование ожирения приводит к отложению жира не только в типичных местах — подкожно-жировая клетчатка и брюшная полость (висцеральное жировое депо), но и вокруг таких органов, как сердце (эпикардальная жировая ткань), кровеносные сосуды (периваскулярная жировая ткань), почки (паранефральная жировая ткань) [17]. Локальные жировые депо вызывают не только механическое воздействие и давление на рядом расположенные органы, вызывая их дисфункцию, но и влияют на системные реакции организма через биологически активные вещества (хемокины, цитокины).

Висцеральное жировое депо. Висцеральная жировая ткань расположена вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках и в ретроперитонеальном пространстве. К настоящему времени проведено много исследований, демонстрирующих связь висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями и кардиоваскулярным риском [18–20]. Повышение коли-

чества висцерального жира ассоциировано с развитием дислипидемии, ИР, СД 2 типа и АГ. Обычно количество висцеральной жировой ткани оценивается при измерении окружности талии (ОТ), которая является основным критерием диагностики метаболического синдрома. Так как не существует общепринятого подхода к выполнению этой методики, то уровень измерения ОТ может значительно влиять на полученные результаты. Кроме того, на этот показатель влияет акт дыхания, объем и время приема пищи.

Очень важно понимать, что ОТ оценивает не только количество гормонально активного висцерального жира, но и подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, поясничной области. Золотым стандартом оценки количества висцеральной жировой ткани является компьютерная томография (КТ), широкое применение которой с этой целью ограничено. В одном из исследований было показано, что существует положительная корреляционная связь между количеством висцеральной жировой ткани и эпикардальным жиром, оцениваемым с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [21], что более доступно в реальной клинической практике.

Мышечное жировое депо. Эктопическое расположение липидов в мышечной ткани было открыто еще в 1967 г. [22]. Позже было выявлено, что повышенное содержание триглицеридов (ТГ) ассоциируется с ИР и риском развития СД 2 типа [23]. Кроме того, было выявлено, что липиды у пациентов с ожирением расположены не только в межмышечном пространстве, но и внутриклеточно. Группа исследователей показала, что ТГ у пациентов с ожирением и СД 2 типа локализируются в миоцитах [24]. Адипоциты, локализирующиеся в мышечных клетках, стимулируют увеличение образования цитокинов, которые способствуют развитию ИР мышечных волокон [24].

Почечное жировое депо. В исследованиях на животных было доказано, что жировые отложения в почечной ткани прямо или косвенно изменяют функцию почек [17]. При прогрессировании ожирения БЖТ начинает накапливаться в почечной пазухе [25]. Это приводит к механическому сдавлению почечных вен и лимфатических сосудов, повышению внутрипочечного давления и увеличению реабсорбции натрия, что является одним из

механизмов развития АГ у тучных пациентов [26]. Кроме того, отложение БЖТ в почках приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что оказывает прямое влияние на развитие ИР и СД 2 типа.

Эпикардимальное жировое депо. Прогрессирование ожирения ведет к отложению БЖТ и в эпикардимальной области [17], жир которой также обладает гормональной активностью [27]. Ранее проведенные исследования показывали, что эпикардимальная жировая ткань является фактором риска ССЗ [28]. Было выявлено, что увеличение толщины эпикардимального жира > 7 мм, выявленного по данным ЭхоКГ, ассоциируется с повышением систолического и диастолического артериального давления (АД), увеличением жесткости сосудистой стенки и развитием диастолической дисфункции левого желудочка [29]. В одном из исследований была выявлена взаимосвязь между толщиной эпикардимального жира за правым желудочком и ИР, оцениваемой с помощью клэмп-теста и индексов ИР [30]. Доказано, что жир этой области оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий вне зависимости от других факторов риска [31]. У человека эпикардимальная БЖТ обладает выраженной секреторной активностью. В эпикардимальной жировой ткани пациентов, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию (АКШ), были обнаружены значительно более высокие концентрации интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО), чем в висцеральном жире [32]. Концентрация цитокинов в эпикардимальной жировой ткани коррелирует с количеством клеток воспаления, таких как Т-лимфоциты и макрофаги, скапливающихся вокруг адипоцитов и принимающих участие в атерогенезе [27]. В одном из исследований было обнаружено, что через 4 часа после АКШ в эпикардимальной жировой ткани определяются высокие концентрации резистина и ФНО, что, возможно, играет важную роль в развитии послеоперационных осложнений после реваскуляризации миокарда [33]. У пациентов с ИБС в эпикардимальной жировой ткани концентрация адипонектина значительно ниже нормы, что также является фактором риска ССО у пациентов с ожирением [34]. В одном из исследований количество эпикардимальной жировой ткани, анализируемое на компьютере с помощью цифровой фотографии у 56 внезапно умерших пациентов, положительно коррелировало со степенью стеноза коронарных артерий [35]. Увеличение объема эпикардимального жира более 300 см^3 ассоциируется с увеличением степени стеноза коронарных артерий [36]. В другом исследовании, включившем 998 человек, было выявлено увеличение риска развития ИБС в течение 5 лет наблюдения у пациентов с повышенным содержанием эпикардимального жира, оцениваемого с помощью КТ [37].

Периваскулярное жировое депо. Периваскулярная жировая ткань является одним из факторов риска ССЗ у пациентов с ожирением. БЖТ располагается практически вокруг всех сосудов в организме, особенно много адипоцитов было обнаружено вокруг коронарных сосудов и аорты, где расстояние от адвентиции до жировых клеток менее $0,1 \text{ мм}$ [38]. Ранее считали, что жировая

ткань выполняет только опорную роль для кровеносных сосудов. Однако недавно *in vivo* было показано, что периваскулярная жировая ткань аорты и мезентериальных сосудов обладает секреторной активностью в отличие от подкожно-жировой клетчатки [39] (рис. 2, 3).

Рисунок 2. Периваскулярная белая жировая ткань (S. Thalmann, C. Meier, 2007 [92])

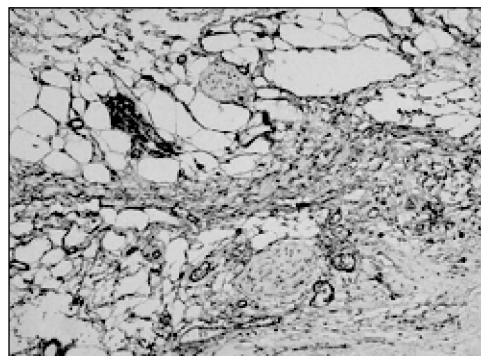
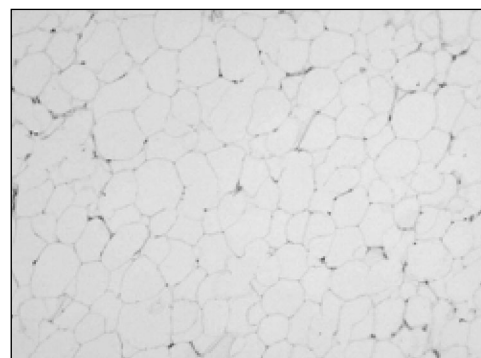


Рисунок 3. Подкожная жировая ткань (S. Thalmann, C. Meier, 2007 [92])

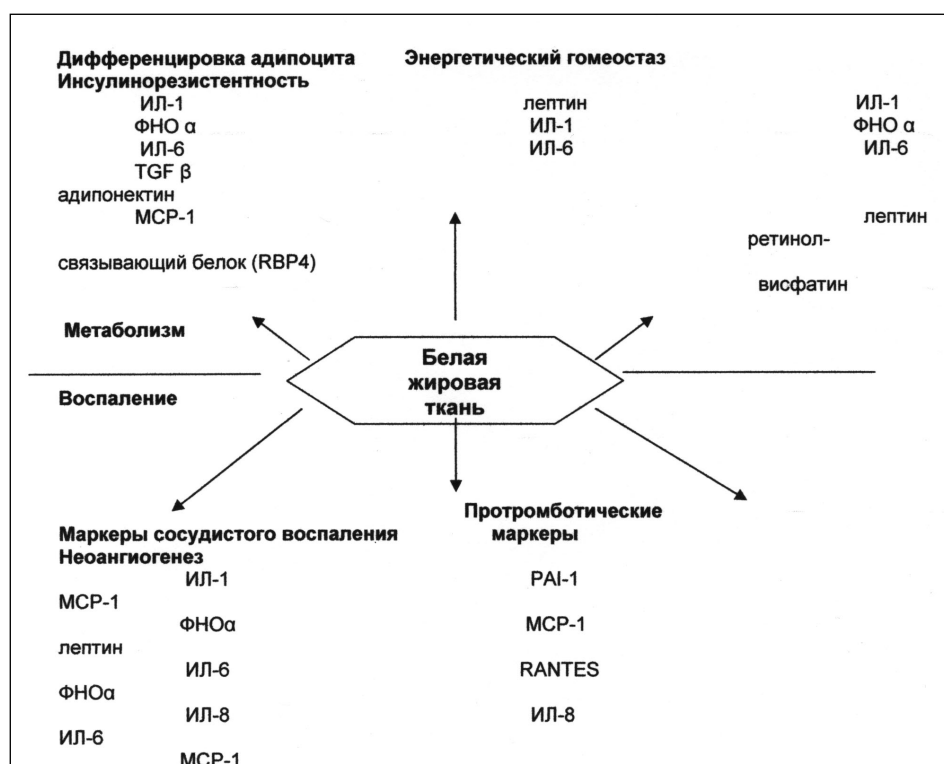


В одном из исследований выявлено, что в периваскулярной жировой ткани содержится множество цитокинов и хемокинов [40]. У мышей, получающих в пищу большое количество жиров, объем периваскулярной жировой ткани вокруг аорты и подвздошных артерий в 10 раз выше, чем у мышей без ожирения [40]. Конечно, периваскулярная БЖТ оказывает и прямое механическое воздействие на сосудистую стенку. В одном из исследований у молодых здоровых людей с ожирением было выявлено увеличение жесткости сосудистой стенки, которая коррелировала с количеством периваскулярного жира [41]. Кроме того, скопление жировых отложений вокруг адвентиции сосудов вызывает оксидативный стресс, изменение сосудистого тонуса и развитие системной вазоконстрикции [42].

Белая жировая ткань локальных депо как секреторный орган

БЖТ секретирует цитокины, хемокины и гормонально-активные протеины. Все биологически активные вещества могут быть разделены согласно их основным эффектам на действующие преимущественно на метаболические, провоспалительные или протромботические процессы [43] (рис. 4). БЖТ секретирует большое количество факторов, стимулирующих неоангиогенез: ИЛ-6,

Рисунок 4. Биологически активные вещества белой жировой ткани
(адаптировано из S. Thalmann, C. Meier, 2007 [92])



Примечание: ИЛ-1 — интерлейкин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ФНО α — фактор некроза опухоли; TGF- β — трансформирующий фактор роста; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — моноцитарный хемоаттрактивный белок-1; RANTES (regulated on activated normal T-cell expressed and secreted) — регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток; IP-10 (interferon-inducible protein) — индуцируемый интерфероном белок; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена I типа.

ИЛ-8, monocyte chemoattractant protein (MCP-1), лептин и другие. Ангиогенез играет значительную роль в развитии атеросклероза. Новые сосуды, проникающие в атеросклеротическую бляшку, обеспечивают необходимую доставку кислорода, а также клеток воспаления, участвующих в развитии нестабильности покрышки [44].

Нейрогуморальные факторы БЖТ могут быть классифицированы согласно диапазону их действия на паракринные (местное действие) и эндокринные (системное влияние).

Цитокины — это пептиды, продуцируемые различными клетками организма в ответ на различные стимулы. Они являются биологически активными веществами и в очень низких концентрациях играют важную роль в регуляции воспаления, иммунитета, роста и созревания клеток, в тромбообразовании. К настоящему времени выделено и открыто уже более 100 цитокинов, которые разделяют на интерлейкины, интерфероны, гематопэтические факторы и факторы роста. Некоторые из них продуцируются клетками гематопэтической системы: макрофагами, Т-клетками, В-клетками. Ряд других цитокинов синтезируется гепатоцитами, эпителиальными клетками и фибробластами. БЖТ вырабатывает также большое количество цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста (TGF- β), ФНО- α и другие [45].

Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов является **ФНО- α** . Этот цитокин продуцируется эпикардальной и периваскулярной БЖТ [46]. Были

выявлены высокие концентрации ФНО- α в жировых депо [47]. Доказано, что ФНО- α блокирует рецептор транспортера глюкозы GLUT4 в клетках, тем самым потенцируя развитие ИР. Кроме того, ФНО- α , секретируемый периваскулярной жировой тканью, ингибирует фермент NO-синтазу, что приводит к снижению концентрации оксида азота в сосудистой стенке и способствует прогрессированию атеросклероза [48].

TGF- β — еще один цитокин, продуцируемый БЖТ, играет важную роль в прогрессировании ожирения путем стимуляции пролиферации жировых клеток [49]. TGF- β , так же как и другие цитокины БЖТ, принимает участие в прогрессировании атеросклероза и атеротромбоза, так как стимулирует выработку ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) [50].

Цитокин **ИЛ-1** оказывает провоспалительное действие на множество клеток организма, в том числе на эндотелий сосудов. ИЛ-1 вызывает быструю пролиферацию фибробластов, гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и выработку других цитокинов. ИЛ-1 стимулирует неоангиогенез в атеросклеротической бляшке, вызывая ее нестабильность [51].

ИЛ-6 вместе с ФНО- α и ИЛ-1 является цитокином, стимулирующим выработку белков острой фазы воспаления в печени и поступление их в общий кровоток. Ожирение ассоциируется с увеличением уровня ИЛ-6 в организме, тогда как снижение веса приводит к уменьшению его концентрации [52]. ИЛ-6 регулирует баланс между провоспалительными цитокинами и их антаго-

нистами, он также стимулирует пролиферацию ГМК сосудов. Продукция ИЛ-6 в локальных жировых депо вызывает развитие ИР в окружающих тканях [53].

Хемокины — это небольшие белковые субстанции, классифицируемые на 4 группы в зависимости от положения цистеина в пептидной цепочке (CCL, C, CX3C и CC) [54]. Они действуют местно, способствуют адгезии клеток на эндотелий, потенцируя и поддерживая сосудистое воспаление. Хемокины продуцируются местно БЖТ, лейкоцитами или клетками сосудистой клетки, оказывают паракринное действие и играют важную роль в воспалительных реакциях при ревматоидном артрите, гломерулонефрите и атеросклерозе [55]. Стимулируется продукция хемокинов повреждением сосудистой стенки, окисленными липидами, факторами роста и цитокинами. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа выработка хемокинов способствует гипергликемии. Таким образом, поддерживая и стимулируя воспаление в сосудистой стенке, хемокины, вырабатываемые БЖТ, способствуют прогрессированию атеросклероза.

Одним из семейства хемокинов является *CCL2* или моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 **MCP-1** (monocyte chemotactic protein). Базальная секреция MCP-1 очень мала, повышение его концентрации стимулируется цитокинами и эндотоксинами. Концентрация MCP-1 коррелирует с массой тела. MCP-1 — ключевой медиатор трансформации моноцита в макрофаг, участвующий в образовании атеросклеротической бляшки [56]. В одном из исследований показано, что локальная перфузия MCP-1 ускоряла образование атеросклеротической бляшки в бедренной артерии у мышей [57]. Атерогенная роль MCP-1 была доказана еще в одном исследовании, где у мышей с низкой концентрацией MCP-1 отмечалось меньшее атеросклеротическое поражение, была выявлена регрессия атеросклеротической бляшки и снижение в ней концентрации макрофагов [58]. У человека MCP-1 оказывает системное и местное паракринное действие, стимулируя выработку лептина БЖТ [59]. Лептин и MCP-1 являются мощными факторами, стимулирующими пролиферацию ГМК, неоангиогенез в сосудистой стенке, что играет важную роль в патогенезе атеросклероза, в том числе и коронарных артерий.

CXCL-8 или интерлейкин 8 (**ИЛ-8**) — хемокин, также продуцируемый БЖТ и участвующий в атерогенезе. ИЛ-8 стимулирует хемотаксис моноцитов, лейкоцитов, Т-клеток и базофилов в сосудистую стенку. Разные исследования подтвердили, что ИЛ-8 принимает участие в адгезии моноцитов на эндотелий сосудов и их трансформации в макрофаги [60]. В макрофагах, выделенных из атеросклеротической бляшки, были обнаружены рецепторы к ИЛ-8. У мышей с низкой концентрацией ИЛ-8 отмечается уменьшение количества макрофагов и лейкоцитов в сосудистой стенке [61]. У людей с ожирением обнаружены высокие концентрации ИЛ-8, а также доказана его роль в сосудистом воспалении, пролиферации эндотелиальных клеток, атеротромбозе и неоангиогенезе [62].

CXCL-10 или **IP-10** (interferon-inducible protein, индуцируемый интерфероном белок) — хемокин, участвующий в хемотаксисе лейкоцитов, миграции ГМК и неоангиогенезе. IP-10 стимулирует пролиферацию ГМК и их миграцию к интиме сосуда [63].

CCL-5 или **RANTES** (regulated on activated normal T-cell expressed and secreted, регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток) — еще один фактор семейства хемокинов, стимулирующих атерогенез и атеротромбоз. У пациентов с СД 2 типа полиморфизм RANTES гена ассоциируется с увеличением смертности [64]. Было показано, что увеличение антагониста рецептора RANTES вызывало обратное развитие атеросклеротической бляшки [65].

Протеины и пептиды. Одним из важных протеинов, продуцируемых БЖТ, является **адипонектин** (или адипоQ), который циркулирует в плазме крови в концентрации 5–30 мкг/мл и составляет 0,01 % от всех протеинов плазмы [66–67]. Адипонектин играет роль в повышении чувствительности тканей к инсулину, а снижение его концентрации наблюдается у пациентов с ожирением и СД 2 типа [68]. Кроме того, адипонектин оказывает антипролиферативный эффект, ингибируя пролиферацию ГМК, одного из основных механизмов прогрессирования атеросклероза [69]. Адипонектин также блокирует выработку металлопротеиназ, которые участвуют в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и в неоангиогенезе [70]. Низкие концентрации адипонектина связаны с ИР, АГ и эндотелиальной дисфункцией [71]. В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с ССЗ в сыворотке крови определяются низкие концентрации адипонектина [12, 72]. Kumada M. и соавт. (2003) выявили, что концентрация адипонектина ниже 4 мкг/мл увеличивает риск развития ИБС в 2 раза [72]. В США в исследовании, включающем работников здравоохранения, было выявлено, что низкие показатели адипонектина являются предиктором сердечно-сосудистых событий в группе наблюдения [73]. В другом исследовании в Германии обнаружено, что самый высокий риск развития СД и ИБС наблюдался у пациентов с сочетанием низких концентраций адипонектина с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [13]. Кроме того, низкие концентрации адипонектина положительно коррелировали со степенью кальциноза коронарных артерий и бессимптомными стенозами, выявленными при ангиографии у пациентов с СД и без него [74].

В отличие от адипонектина, концентрация **резистина**, продуцируемого БЖТ, у пациентов с СД 2 типа повышена и коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [75]. Резистин принимает участие в прогрессировании атеросклероза, являясь провоспалительным маркером, вызывает экспрессию и адгезию молекул на клетки эндотелия [76].

Висфатин — адипокин, продуцируемый БЖТ [77]. Уровень висфатина в плазме коррелирует со степенью ожирения. По механизму действия он является пре-β-клеточным стимулирующим фактором, обладающим инсулиномиметической активностью. Висфатин повы-

шает чувствительность тканей к инсулину и участвует в механизмах блокирования ИР у пациентов с ожирением [78]. Ряд исследователей полагают, что изучение эффектов висфатина откроет новые возможности в коррекции ИР и лечении СД 2 типа.

Ретинол-связывающий белок (RBP4) — единственный циркулирующий в кровотоке специфический транспортный белок для витамина А, чьей функцией является доставка витамина к тканям мишеням. RBP4 играет ключевую роль в развитии ИР, участвует в развитии толерантности тканей к глюкозе и отрицательно коррелирует с ИМТ [79–80].

Лептин — уже хорошо изученный адипокин, участвующий в регуляции аппетита. Лептин также продуцируется БЖТ и оказывает влияние на процессы метаболизма и воспаления в сосудистой стенке. Лептин контролирует чувство насыщения пищей и энергетический баланс через гипоталамо-гипофизарную систему, принимая участие в метаболизме глюкозы. Кроме того, доказано, что лептин регулирует выработку цитокинов (ИЛ-6, ФНО) и хемокинов, а также С-реактивного белка в клетках печени [81–82]. Лептин принимает участие в стимуляции сосудистого воспаления, оксидативного стресса, гипертрофии и пролиферации ГМК — процессов, являющихся важными компонентами в развитии СД 2 типа, АГ и ИБС [83–84]. Ряд клинических исследований продемонстрировали, что гиперлептинемия является независимым фактором риска ССО, мозгового инсульта и рестенозов после баллонной ангиопластики [14, 85]. В одном из исследований лептин являлся предиктором развития острого инфаркта вне зависимости от ИМТ [86]. Было доказано, что лептин участвует в тромбообразовании в сосудистом русле. Кроме того, в ряде работ было показано, что гиперлептинемия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [87–88]. В результате взаимодействия лептина и рецепторов к нему, расположенных на тромбоцитах, запускается процесс тромбообразования. В настоящее время научные исследования направлены на поиск механизмов, препятствующих взаимодействию лептина с его рецептором на тромбоцитах [89].

Ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-I) ингибирует разрушение фибриновых тромбов, таким образом стимулируя тромбообразование в сосудистом русле и разрушение атеросклеротической бляшки [90]. Повышенный уровень PAI-I у пациентов с ожирением ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска [91].

Таким образом, ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ. Однако до настоящего времени патогенетическая связь ожирения и сердечно-сосудистого риска до конца не ясна. Изучение роли висцеральной, эпикардиальной жировой ткани и других локальных жировых депо может открыть новые возможности для профилактики ССЗ, в том числе улучшения прогноза пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда.

Литература

1. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 8. — P. 763–778.
2. The challenge of obesity in the WHO European Region // *World Health Organization, Copenhagen, Bucharest* 12. — 2005.
3. Narayan K.M., Boyle J.P., Geiss L.S. et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S. 2005–2050 // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, № 9. — P. 2114–2116.
4. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem // *Nature.* — 2000. — Vol. 404, № 6778. — P. 635–643.
5. Bray G.A. Medical consequences of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2583–2589.
6. Sharma A.M. Obesity and cardiovascular risk // *Growth Horm. IGF Res.* — 2003. — Vol. 13 (Suppl A) — P. 10–17.
7. Arcaro G., Zamboni M., Rossi L. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1999. — Vol. 23, № 9. — P. 936–942.
8. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study // *J. Am. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 283, № 14. — P. 1829–1836.
9. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, № 22. — P. 2340–2348.
10. Soderberg S., Ahren B., Jansson J.H. et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction // *J. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 246, № 4. — P. 409–418.
11. Schnabel R., Messow C.M., Lubos E. et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 5. — P. 649–657.
12. Rothenbacher D., Brenner H., März W. et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 16. — P. 1640–1646.
13. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J. et al. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 7. — P. 1369–1377.
14. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 25. — P. 3052–3056.
15. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 19, № 4. — P. 547–566.
16. Brook R.D. Obesity, weight loss, and vascular function // *Endocrine.* — 2006. — Vol. 29, № 1. — P. 21–25.
17. Montani J.P., Carroll J.F., Dwyer T.M. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28 (Suppl. 4). — P. 58–65.
18. Douketis J.D., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction // *Semin. Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 25–33.
19. Despres J.P. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease // *J. Endocrinol. Invest.* — 2006. — Vol. 29, № 3. — P. 77–82.
20. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 3. — P. 433–438.
21. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Assael F. et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 11. — P. 5163–5168.
22. Denton R.M., Randle P.J. Concentrations of glycerides and phospholipids in rat heart and gastrocnemius muscles. Effects of alloxan-diabetes and perfusion // *Biochem. J.* — 1967. — Vol. 104, № 2. — P. 416–422.
23. Pan D.A., Lillioja S., Kriketos A.D. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, № 6. — P. 983–988.

24. Goodpaster B.H., Theriault R., Watkins S.C. et al. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 49, № 4. — P. 467–472.
25. Dwyer T.M., Mizelle H.L., Cockrell K. Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995. — Vol. 19, № 12. — P. 869–874.
26. Hall J.E. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 5. — P. 49–55.
27. Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W. et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2006. — Vol. 5, № 1. — P. 1–6.
28. Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11, № 2. — P. 304–310.
29. Natale F., Tedesco M., Mocerino R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives // *Eur. J. Echocardiography*. — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 549–555.
30. Iacobellis G., Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 11. — P. 6300–6302.
31. Iacobellis G., Gao Y.J., Sharma A.M. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? // *Curr. Diab. Rep.* — 2008. — Vol. 8, № 1. — P. 20–24.
32. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 20. — P. 2460–2466.
33. Kremen J., Dolinkova M., Krajickova J. et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 11. — P. 4620–4627.
34. Hug C., Lodish H.F. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 5, № 2. — P. 129–134.
35. Silaghi A., Piercecchi-Marti M.D., Grino M. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy // *Obesity*. — 2008. — Vol. 16, № 11. — P. 2424–2430.
36. Clément K., Basdevant A., Dutour A. Weight of Pericardial fat on coronaropathy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29, № 5. — P. 615–618.
37. Ding J., Hsu F., Harris T. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 90, № 3. — P. 499–504.
38. Lohn M., Dubrovskaya G., Lauterbach B. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor // *FASEB J.* — 2002. — Vol. 16, № 9. — P. 1057–1063.
39. Verloren S., Dubrovskaya G., Tsang S.Y. et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 44, № 3. — P. 271–276.
40. Henrichot E., Juge-Aubry C.E., Pernin A. et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25, № 12. — P. 2594–2599.
41. Wildman R.P., Farhat G.N., Patel A.S. et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45, № 2. — P. 187–192.
42. Gao Y.J., Takemori K., Su L.Y. et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 71, № 2. — P. 363–373.
43. Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J. et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases // *Endocr. Rev.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 449–467.
44. Herrmann J., Lerman L.O., Mukhopadhyay D. et al. Angiogenesis in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26, № 9. — P. 1948–1957.
45. Gerszten R.E., Mach F., Sauty A. et al. Chemokines, leukocytes, and atherosclerosis // *J. Lab. Clin. Med.* — 2000. — Vol. 136, № 2. — P. 87–92.
46. Yudkin J.S., Eringa E., Stehouwer C.D. «Vasocrine» signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9473. — P. 1817–1820.
47. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science*. — 1993. — Vol. 259, № 5091. — P. 87–91.
48. Scherrer U., Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic over activity and cardiovascular morbidity // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 142, № 4. — P. 315–323.
49. Hausman D.B., DiGirolamo M., Bartness T.J. et al. The biology of white adipocyte proliferation // *Obes. Rev.* — 2001. — Vol. 2, № 4. — P. 239–254.
50. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001. — Vol. 60, № 3. — P. 329–339.
51. Suzawa M., Takada I., Yanagisawa J. et al. Cytokines suppress adipogenesis and PPAR- γ function through the TAK1/TAB1/NIK cascade // *Nat. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 5, № 3. — P. 224–230.
52. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2006. — Vol. 64, № 4. — P. 355–365.
53. Wallenius V., Wallenius K., Ahren B. et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8, № 1. — P. 75–79.
54. Luster A.D. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, № 7. — P. 436–445.
55. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy // *Curr. Pharm. Des.* — 2005. — Vol. 11, № 18. — P. 2279–2299.
56. Boisvert W.A. Modulation of atherogenesis by chemokines // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2004. — Vol. 14, № 4. — P. 161–165.
57. van Royen N., Hoefer I., Buschmann I. et al. Effects of local MCP-1 protein therapy on the development of the collateral circulation and atherosclerosis in Watanabe hyperlipidemic rabbits // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 57, № 1. — P. 178–185.
58. Boring L., Gosling J., Cleary M. et al. Decreased lesion formation in CCR2 $^{-/-}$ mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis // *Nature*. — 1998. — Vol. 394, № 6696. — P. 894–897.
59. Gerhardt C.C., Romero I.A., Cencello R. et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 175, № 1. — P. 81–92.
60. Huo Y., Weber C., Forlow S.B. et al. The chemokine KC, but not monocyte chemoattractant protein-1, triggers monocyte arrest on early atherosclerotic endothelium // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108, № 9. — P. 1307–1314.
61. Boisvert W.A., Santiago R., Curtiss L.K. et al. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101, № 2. — P. 353–363.
62. Straczekowski M., Dzienis-Straczekowska S., Stepień A. et al. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 10. — P. 4602–4606.
63. Luster A.D., Oppenheim J.J., Feldmann M. Cytokine reference. — London: New York, 2000. — P. 1103–1109.
64. Boger C.A., Fischereder M., Deinzer M. et al. RANTES gene polymorphisms predict all-cause and cardiac mortality in type 2 diabetes mellitus hemodialysis patients // *Atherosclerosis*. — 2005. — Vol. 183, № 1. — P. 121–129.
65. Veillard N.R., Kwak B., Pelli G. et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94, № 2. — P. 253–261.
66. Miczke A., Bryl W., Szulinska M. et al. The role of adiponectin in pathogenesis of insulin resistance and metabolic syndrome // *Pol. Merk. Lekarski*. — 2005. — Vol. 19, № 113. — P. 723–726.
67. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116, № 7. — P. 1784–1792.
68. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 4. — P. 2461–2468.
69. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, № 8. — P. 2442–2450.
70. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10

expression in human macrophages // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 17. — P. 2046–2049.

71. Lau D.C., Dhillion B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 5. — P. 2031–2041.

72. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Coronary artery disease Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23, № 1. — P. 85–89.

73. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 291, № 14. — P. 1730–1737.

74. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L. et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 6. — P. 747–753.

75. Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S. et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11, № 8. — P. 997–1001.

76. Skilton M.R., Nakhla S., Sieveking D.P. et al. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2005. — Vol. 32, № 10. — P. 839–844.

77. Hug C., Lodish H.F. Visfatin: a new adipokine // *Science*. — 2005. — Vol. 307, № 5708. — P. 366–367.

78. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science*. — 2005. — Vol. 307, № 5708. — P. 426–430.

79. Cho Y.M., Youn B.S., Lee H. et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 11. — P. 2457–2461.

80. Graham T.E., Yang Q., Bluher M. et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, № 24. — P. 2552–2563.

81. Juge-Aubry C.E., Meier C.A. Immunomodulatory actions of leptin // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 194, № 1. — P. 1–7.

82. Chen K., Li F., Li J. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12, № 4. — P. 425–432.

83. Correia M.L., Haynes W.G. Leptin, obesity and cardiovascular disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2004. — Vol. 13, № 2. — P. 215–223.

84. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 5. — P. 789–801.

85. Piatti P., Di Mario C., Monti L.D. et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 17. — P. 2074–2081.

86. Wallerstedt S.M., Eriksson A.L., Niklason A. et al. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension // *Blood Press.* — 2004. — Vol. 13, № 4. — P. 243–246.

87. Koh K.K., Quon M.J., Lee S.J. et al. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, № 6. — P. 1605–1607.

88. Chiba T., Shinozaki S., Nakazawa T. et al. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196, № 1. — P. 68–75.

89. Corsonello A., Perticone F., Malara A. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — Vol. 27, № 5. — P. 566–573.

90. Zaman A.K., Fujii S., Sawa H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates hypofibrinolysis and reduces cardiac perivascular fibrosis in genetically obese diabetic mice // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 25. — P. 3123–3128.

91. Thøgersen A.M., Jansson J.H., Boman K. et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98, № 21. — P. 2241–2247.