

## Огляди літератури

УДК 616.12 – 008.331.1 + 616.379 – 008.64] – 056.52 – 092:612.018

**Амбросова Т.М.**

### **МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: АДИПОКІНОВА ТЕОРІЯ ПАТОГЕНЕЗУ**

Харківський національний медичний університет

*В статті наведено основні теорії розвитку метаболічного синдрому – глюкоцентрична, ліпоцентрична та адипокінова. Розглянуті основні компоненти метаболічного синдрому з позицій патогенетичних механізмів. Висвітлено роль дисфункції адипокінів у формуванні артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії.*

Ключові слова: метаболічний синдром, адипокіни, патогенез

Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику прогресування та формування серцево-судинних ускладнень через формування патологічних механізмів, пов'язаних з ушкодженням та дисфункцією ендотелію судин, формуванням інсулінорезистентності (ІР), активацією прозапальних реакцій, порушеннями коагуляційного каскаду, який призводить до протромботичного стану, що є основою патологічних процесів, відповідалних за прогресування атеросклерозу та підвищення кардіоваскулярного ризику [1–3]. В Україні у 2011 році кількість дорослих, які мають хвороби системи кровообігу, склала близько 26,1 млн осіб, тобто 57,5% населення, із них працездатного віку – 9,6 млн осіб. У структурі захворювань системи кровообігу найбільш поширена АГ – 47,1% [4].

Ситуація ускладнюється тим, що серед пацієнтів з АГ у 50–75% відзначається супутнє ожиріння. Асоціація цих патологічних станів є "порочним колом", у якому кожний компонент є взаємообтяжувальним відносно іншого, що сприяє прогресуванню цих захворювань.

З огляду на виразність метаболічних порушень при ожирінні його відносять до хвороб порушеного обміну. Ожиріння проявляється позитивним енергетичним балансом, що розвивається під впливом ферментних, нервових і гормональних факторів. Зокрема, при збільшенні надлишкової маси тіла підвищується функція інсулярного апарату підшлункової залози, знижується соматотропна, тиреотропна й збільшується кортикотропна функція гіпофізу, зростає швидкість секреції кортизолу. Порушення механізмів регуляції метаболічних процесів при ожирінні супроводжується характерними змінами жирової тканини, залежно від яких ожиріння підрозділя-

ється на гіперпластичне, що проявляється збільшенням кількості адипоцитів і виникає в ранньому дитячому віці або генетично детерміноване спадковістю, і гіпертрофічне, що розвивається в дорослому віці й характеризується збільшенням розміру адипоцитів. Ожиріння як пандемія пов'язане з формуванням саме останнього, що пов'язано з аліментарним харчовим фактором і становить до 75% випадків [5].

Для гіпертрофованих адипоцитів характерно більше споживання глюкози і її окислювання, при цьому збільшення швидкості гліколізу сприяє посиленню утворення  $\alpha$ -гліцерофосфату. Поряд із цим великі жирові клітини відрізняються підвищеним ліпогенезом. Базальна швидкість синтезу жирних кислот із глюкози, пов'язана з активацією ліполітичних ферментів, зростає в кілька разів. Гіпертрофія адипоцитів супроводжується зниженням чутливості жирової тканини до інсуліну, розвитком ІР, пов'язаної або зі зменшенням рецепторів до інсуліну на поверхні адипоцитів або з реакціями, які виникають у клітині після з'єднання цього гормону з рецептором. Активація ліпопротеїніпаз у гіпертрофованих адипоцитах сприяє надходженню тригліцеридів у жирове депо й може потенціювати гіперфагію, тобто сприяти прогресуванню ожиріння.

На сучасному етапі епідеміологічних та клінічних досліджень дані свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції, це пов'язано з секрецією різних гормонів, факторів росту та адипокінів [6].

Увага вчених прикута до гормоноподібних речовин – адипокінів (adipose derived hormones), саме вони можуть стати додатковими ланками в ланцюзі патогенезу порушень вуглеводного і лі-

підного обмінів, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння. Проте незважаючи на численні дослідження, дані про роль адипокінів залишаються досить суперечливими.

Жирову тканину більше не розглядають як інертне сховище певних речовин, баласт організму. Нові дані представляють її як ендокринний і паракринний елемент, здатний впливати на інші органи і системи [7]. Ці властивості жирової тканини відрізняються залежно від морфології самих адипоцитів і їх локалізації. Вісцелярний жир (оментальні або мезентеріальні адипоцити) набагато активніший в ендокринологічному плані, ніж підшкірний [8, 9].

При надмірній масі тіла та ожирінні відбувається не тільки проліферація і гіпертрофія адипоцитів, а й інфільтрація жирової тканини макрофагами з розвитком хронічного системного запалення, що саме визначає зміни метаболічної активності адипоцитів [10].

Існує теорія, що фактори ризику атеросклерозу є наслідком єдиного комплексу ендокринно-метаболічних порушень (АО, АГ, атерогенна дисліпідемія), об'єднуючим механізмом яких є зниження чутливості тканин до інсуліну, тобто синдром ІР.

Ожиріння тісно пов'язано з порушеннями обміну речовин, а також із формуванням ІР та компенсаторної гіперінсулінемії. Патогенез ІР при ожирінні має гетерогенний характер, відмічають його зв'язок зі статевими, генетичними, віковими, гормональними та чинниками зовнішнього впливу тощо. У формуванні ІР при ожирінні важливу роль відіграє жирова тканина, що синтезує адипокіни, ефекти яких впливають на формування дисметаболічних процесів, оксидативного стресу, що веде до порушень серцево-судинної системи.

ФНП- $\alpha$  порушує сигнали інсуліну в жировій тканині та скелетній мускулатурі, що сприяє формуванню ІР та компенсаторної гіперінсулінемії й може розглядатися раннім маркером ЦД 2 типу.

Також дослідники демонструють зв'язок підвищеного рівня ІЛ-6 із формуванням ІР і розглядають його прогностичним маркером ЦД 2 типу. Дана точка зору обумовлена тим, що рівень ІЛ-6 прямо пропорційний ступеню ожиріння та зниженню чутливості тканин до інсуліну, а зменшення маси тіла супроводжується суттєвим зниженням концентрації ІЛ-6 у плазмі та жировій тканині.

Дискутується питання про первинність ІР та ожиріння. Останнє може бути першопричиною ІР, і навпаки, ІР може сприяти формуванню ожиріння. Важливу роль у розвитку ожиріння відіграють активність центральної нервової системи, нейрогуморальних систем гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, діяльність залоз внутрішньої секреції, гормони вісцелярної жирової тканини.

Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії й ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову [11, 12], згідно з якою не зміни енергетичного субстрату перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболічних порушень [13], компонентів МС, які є взаємообтяженими "порочними" ланками патологічного процесу.

Гіперсекреція адипокінів, що супроводжує АГ – головна патофізіологічна ознака порушень метаболізму в осіб з ожирінням [14, 15].

Накопичений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипокінів у патогенетичних механізмах формування сумарного кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ, асоційовану з ожирінням, становить вагомий науковий інтерес із точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії. А вивчення терапевтичного потенціалу антигіпертензивних препаратів на вуглеводний, ліпідний та адипокіновий профілі дозволить позитивно впливати на формування загального кардіоваскулярного ризику та впливати на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень.

Сам термін "адипоцитокіни" (adipo – жир; cyto – клітина; kinos – рух) деякі вчені вважають не правомірним, адже цитокином називається речовина, яка тим або іншим чином впливає на імунну систему і запалення. З цієї точки зору недоречно розглядати резистин, лептин і адипонектин як цитокини, оскільки їх імуномодельючий вплив не доведений. Тому колізія полягає в тому, що на сьогодні необхідні подальші дослідження в цій галузі для розмежування гормонів і цитокинів. У зв'язку з цим був запропонований ширший термін "adipose derived hormones" – адипопродуковані гормони, або адипокіни, яких на сьогодні налічується понад 100, і цей перелік зростає відповідно до наукових розробок.

За участю в модуляції активності інсуліну адипокіни умовно поділяють на дві групи. Першою є інсуліносенситайзери, які посилюють чутливість тканин до інсуліну і до яких відносять лептин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту-1, другу складають антагоністи інсуліну, до яких відносять ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та резистин.

Поеднання АГ та ожиріння насамперед асоціюється з таким поняттям як метаболічний синдром (МС). Формування МС генетично детерміноване, кожен його компонент може бути первинною причиною в патогенезі, від генетичної схильності до порушень будь-якого обміну. Генетичні дослідження підтверджують високий рівень кореляції між ІР та поліморфізмом ІЛ-6. Деякі автори вважають, що ІЛ-6-індукована резистентність до інсуліну в скелетних м'язах зумовлена накопиченням у клітинах метаболітів жирних кислот і дефектами в ланцюгу передачі

сигналу від інсулінового рецептора до генетичного апарату клітин. Жирні кислоти блокують інгібуючий ефект інсуліну, сприяють збільшенню продукції глюкози печінкою, збільшення їх рівня сповільнює метаболізм інсуліну в печінці, обумовлюючи тим самим гіперглікемію та гіперінсулінемію.

Важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу та механізмів, відповідальних за збереження чутливості тканин до інсуліну, виконує адипонектин, синтез якого активно пов'язаний з інсуліном. За нормальних умов адипонектин стимулює окислення жирних кислот, знижує рівень тригліцеридів, поліпшує метаболізм глюкози завдяки покращенню чутливості тканин до інсуліну. Активно вивчається специфічність дії адипонектину відносно посилення чутливості тканин до інсуліну.

При застосуванні різних схем лікування у хворих з ожирінням слід враховувати препарати, що покращують ліпідно-гормональний баланс жирової тканини у хворих із МС. Антагоністи рецепторів ангіотензину-II (АРА-II) можуть підвищувати рівень адипонектину. Також за даними багаточисельних досліджень LIFE, HOPE, RENAAL, VALUE тощо, саме АРА-II доцільно включати до схем антигіпертензивної терапії хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу. Використання АРА-II надасть можливість контролювати формування та подальший розвиток метаболічних порушень, попередити ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних захворювань та ускладнень.

Метаболічний синдром – це кластер таких патологічних станів як АГ, абдомінальне ожиріння, порушення вуглеводного обміну (інсулінорезистентність, ЦД 2 типу, гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози), дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіпоальфахолестеринемія).

Артеріальна гіпертензія. Одним з основних пускових механізмів формування та прогресування АГ є інсулінорезистентність (ІР) та компенсаторна гіперінсулінемія в сполученні з метаболічними порушеннями. Часта асоціація АГ та ожиріння може бути пов'язана як із випадковим поєднанням цих поширених факторів ризику, так і зі спільними патогенетичними каскадами. Основними механізмами, що призводять до підвищення рівня АТ при МС, є активація симпатоадреналової системи (підвищується серцевий викид, відбувається спазм периферичних судин і підвищується загальний периферичний судинний опір) і гіперволемія, обумовлена підвищенням реабсорбції іонів натрію та рідини у ниркових канальцях. Довготривала та неадекватно скоригована АГ сприяє погіршенню периферичного кровообігу, що призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і як наслідок компенсаторній гіперінсулінемії та ІР.

Абдомінальне ожиріння як інша складова МС є загальновизнаним фактором ризику розвитку АГ, причому основна, тригерна роль відводиться

абдомінальному типу розподілу жирової тканини. Доведений факт, що у пацієнтів незалежно від ступеня ожиріння або наявності надмірної маси тіла менший кардіоваскулярний ризик при гіноїдному ожирінні (жіночий, стегново-сідничний), та максимальний при андроїдному (чоловічий, центральний або абдомінальний тип).

Дисліпідемія. Саме абдомінальне ожиріння (АО) пов'язано з високим рівнем тригліцеридів (ТГ) та низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові. Дисліпідемія супроводжується зростанням концентрації атерогенних ліпопротеїдів із великою молекулярною масою, що призводить до підвищення в'язкості крові, збільшення загального периферичного судинного опору та підтримує високі рівні АТ. В умовах гіперінсулінемії і зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині, особливо вісцеральній, відбувається посилення ліполізу і збільшення доставки вільних жирних кислот у печінку, що веде до збільшення продукції холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіпертригліцеридемії і зниження вмісту ХС ЛПВЩ. Часте поєднання АГ і дисліпідемії пояснюють також безпосереднім впливом гіперхолестеринемії і дисліпопротеїнемії на тонус периферичних судин і, отже, і на рівень АТ. Існують вагомі докази ролі ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ у розвитку ендотеліальної дисфункції. ХС ЛПНЩ, що окислюються, беруть участь в утворенні з моноцитів/макрофагів пінистих клітин, що формують разом із ліпідами включеннями ядро атеросклеротичної бляшки.

Інсулінорезистентність (ІР) формується в результаті дефектів рецепторів до інсуліну, порушення транспорту глюкози у клітину на пострецепторному рівні і змін внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. ІР розвивається у скелетних м'язах, жировій тканині та печінці. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну викликає гіперглікемію, у відповідь на це збільшується секреція інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози, формується компенсаторна гіперінсулінемія. По мірі прогресування ІР виникає відносний дефіцит інсуліну, що підсилює гіперглікемію. У подальшому формується порушення толерантності до вуглеводів та цукровий діабет 2 типу, які розглядають як незалежні фактори ризику прогресування кардіocereбральних ускладнень, поширеність яких серед населення України є значною, що негативно впливає на якість життя.

Таким чином, усі компоненти МС є взаємообтяжувальними, мають спільні ланки патогенезу, впливають на формування та прогресування метаболічних порушень, що в подальшому призводить до маніфестації кардіоваскулярних захворювань. На сьогодні відомі шляхи корекції проявів МС, тобто гіпотетично ми можемо запобігти виникненню та/або розвитку даних захворювань, які є лідерами серед причин смертності та інвалідизації населення. Початкові метаболі-

чні розлади "безсимптомні" і виникають задовго до кінцевих точок прогресування МС (атеросклероз, інфаркт міокарда та церебральний інсульт), і тому в більшості випадків ігноруються пацієнтами і деякими лікарями. Разом із тим, прогнози науковців невтішні: якщо залишити дану проблему поза увагою, то через 10–20 років після формування МС можливо виникнення атеросклерозу, а ще через 10–20 років – інфаркту міокарда та церебрального інсульту.

Слід зазначити, що незважаючи на велику кількість робіт щодо створення прийнятних діагностичних критеріїв МС, загальновизнаних біохімічних та клінічних критеріїв дотепер не існує. Загальновизнаних та рекомендованих до застосування методичних рекомендацій стосовно діагностики та лікування хворих із МС в Україні не існує. Провідні фахівці активно дискутують питання класифікаційних підходів за трьома наведеними вище класифікаціями (ВООЗ, АТР III, IDF). Більшість авторів вважає, що критерії NCEP АТР III, 2001 найбільше відповідають вимогам клінічної практики, вони прості у використанні, їх можна застосовувати як робочі на рівні первинної ланки (дільничні терапевти), а також на етапі стаціонарного лікування. Разом із тим науковці частіше звертаються до критеріїв IDF, 2005 у зв'язку з тим, що в даній класифікації в основу діагностики МС запропоновано використовувати такий критерій, як АО. Доведено, що саме АО є незалежним фактором ризику кардіальної патології та найбільш щільно корелює з іншими складовими МС (показниками вуглеводного та ліпідного обміну, рівнем АТ). Відзначено також, що АО може мати місце навіть при нормальній масі тіла пацієнтів ( $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ ), і при цьому не втрачати свого прогностичного значення.

У хворих із МС клінічні прояви серцево-судинних захворювань виникають дещо пізніше, а первинною ланкою формування кардіоваскулярної патології є ранні метаболічні порушення, верифікація яких базується на даних лабораторних досліджень вуглеводного та ліпідного обміну. Разом із тим, застосування додаткових клініко-лабораторних досліджень крові, наприклад, повний ліпідний спектр, визначення рівня інсуліну, індекс у ІР – НОМА, не завжди можливе. Тому більш уваги слід приділяти виявленню таких скринінгових показників, як АО, нестійка АГ, анамнестичні дані стосовно розвитку ЦД, АГ, ожиріння, інфаркту та інсульту у пацієнтів та їх родичів. Такий скринінг дозволить провести відбір групи пацієнтів із високим ризиком розвитку МС. Рання корекція метаболічних розладів, а саме поліпшення стилю життя, виконання дієтичних рекомендацій щодо зменшення маси тіла, відмова від тютюнопаління тощо може попередити або привести до зниження ризику прогресування серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

Наведені вище діагностичні критерії МС, за-

пропоновані різними організаціями, мають суттєві відмінності стосовно як кількості компонентів МС, так і їх кількісного еквіваленту. Кількість компонентів у структурі МС постійно змінюється та доповнюється новими складовими, що, безумовно, поглиблює наші уявлення про патогенез цього синдрому. Однак це може призвести до ускладнень у діагностиці МС, що негативно вплине на виявлення пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком.

Сучасні уявлення про патогенез МС можливо представити з позицій трьох основних теорій – глюкоцентричної, ліпоцентричної, адипокінової, які в різні історичні періоди були основними патогенетично обґрунтованими.

Згідно з глюкоцентричною теорією в основі розвитку ЦД 2 типу та МС лежить ІР периферичних тканин та компенсаторна гіперінсулінемія, яка є наслідком ІР. Саме ІР сприяє формуванню додіабетичної гіперінсулінемії, яка є причиною глікірування білків та відповідних дисрегуляторних змін судин. Захват та окислення глюкози м'язами знижується, гальмуються процеси глюконеогенезу в печінці. Інші органи та тканини можуть стати селективно чутливими до біологічних ефектів інсуліну. Гіперінсулінемія сприяє проліферації гладком'язових клітин, дисфункції ендотелію, гіперактивації іонообмінного транспорту кальцію та натрію, ожирінню, гіперлептинемії. Ці ефекти є пусковими механізмами формування та прогресування інших компонентів МС.

Згідно з ліпоцентричною теорією, ключову роль у розвитку МС відіграє абдомінально-вісцеральна жирова тканина. Автори розглядають АО як головний та обов'язковий компонент МС, тому що саме АО найбільш тісно корелює з іншими компонентами МС.

За науковими даними, у 88% хворих з АО зустрічається ІР, незалежно від ступеня ожиріння, у той час як при гіноїдному типі ІР виявляють у 32% хворих і частіше при ожирінні 2–3 ступеня. Абдомінальний жир володіє значною метаболічною активністю та є головним джерелом ВЖК, секретує велику кількість адипокінів, які безпосередньо надходять у портальну систему та печінку. Абдомінальні ліпоцити ліполітично більш чутливі, це пов'язано з надмірною кількістю на їх поверхні  $\beta$ -адренорецепторів, у той час як у ліпоцитах іншої локалізації переважають  $\alpha$ -адренорецептори.

Ліпоцентрична теорія пов'язана з тим, що з ліпоцитів під впливом на них ліпопротеїнової ліпази вивільняється надмірна кількість ВЖК. Ефективно інгібувати ліполіз інсуліну не дозволяє ІР. Надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну вторинно, насамперед внаслідок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу, що обумовлює порочне коло в патогенезі МС. При надлишку ВЖК у гепатоцитах формується надлишок ацил-КоА, активується N-кінцева кінза, порушується

робота протеїнкінази C та пострецепторне фосфорилування тирозину в субстратах інсулінового рецептора IRIS-I IRIS-II, це призводить до посилення ліпогенезу. Таким чином, ВЖК у печінці підвищують продукцію ХС.

Кількість інсулінових рецепторів на еритроцити становить близько 40, на гепатоцитах та адипоцитах їх налічується 150–200 тис. При ожирінні ліпоцити накопичують жир та гіпертрофуються, а щільність інсулінових рецепторів на поверхні ліпоцита знижується. За принципом зворотного зв'язку це є сигналом до збільшення продукції інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Ці механізми пояснюють закономірність – чим більше гіпертрофічне ожиріння, тим вище гіперінсулінемія. Збільшення розміру вісцеральних ліпоцитів сприяє створенню цитокинової "агресії" на гепатоцити та запуску механізму стеатозу печінки та дисліпідемії. Формується гіперліпопротеїдемія 4-го типу, відбувається посилений обмін ефірами ХС між ЛПДНЩ та ЛПВЩ за допомогою білка-транспортера ефірів ХС. Це призводить до зниження рівня ЛПВЩ, інші ЛП збагачуються ТР, середній розмір ЛПНЩ зменшується і зростає атерогенний потенціал крові.

За даними численних досліджень скорочення фракцій ХС у складі ЛПВЩ та зміни субфракційного складу саме ЛПВЩ на користь менш щільних подфракцій є головним, прогностично несприятливим фактором ризику атеросклерозу та ІХС.

Атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія та гіперінсулінемія формує атеросклеротичне ураження судин, сприяє формуванню і/або прогресуванню АГ. Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії і ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову, згідно з якою не зміни енергетичного субстрата перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболических порушень компонентів МС, які є взаємообтяженими "порочними" ланками патологічного процесу.

## Література

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: Віпол, 2008. – 83 с.
2. Libby P. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice / P. Libby, R. Ridker // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V. 48. – P. 33-46.
3. Eynatten M. Van Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease / M. Van Eynatten, A. Hamann, D. Twardella [et al.] // Clin. Chem. – 2006. – V. 52. – P. 853-859.
4. Динаміка стану здоров'я України та регіональні особливості (аналітично-статистичний посібник) / Під ред. В.М.Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2012, С. 63-75.
5. Spiegelman B. M. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture / B. M. Spiegelman, J. S. Flier // Cell. – 1996. – V. 87. – P. 377-389.
6. Schaffler A. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich, C. Buchler // Endocr. Rev. – 2006. – V. 27. – P. 449-467.
7. Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ / R. S. Ahima // Obesity. – 2006. – V. 14. – P. 242-249.
8. Trujillo M. E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease / M. E. Trujillo, P. E. Scherer // Endocr. Rev. – 2006. – V. 27. – P. 762-778.
9. Wajchenberg B. L. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M. da Silva, R. F. Santos // Horm. Metab. Res. – 2002. – V. 34. – P. 616-621.
10. Weisberg S. P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 112. – P. 1796-1808.
11. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // Horm. Res. – 2003. – V. 60. – P. 56-59.
12. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // Obes. Rev. – 2002. – V. 3. – P. 85-101.
13. Vendrell J. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa [et al.] // Obes. Res. – 2004. – V. 12. – P. 962-971.
14. Patel J. V. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? / J. V. Patel, H. S. Lim, E. A. Hughes, G. Y. H. Lip // J. Human Hypertens. – 2007. – V. 21. – P. 1-4.
15. Sinaiko A. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence / A. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran [et al.] // Circulation. – 2005. – V. 111. – P. 1985-1991.
16. Alberti K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // Diabet. Med. – 1998. – V. 15. – P. 539-553.
17. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – V. 285. – P. 2486-2497.
18. Alberti K. G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – V. 366. – P. 1059-1062.

## Реферат

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АДИПОКИНОВАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА

Амбросова Т.М.

Ключевые слова: метаболический синдром, адипокины, патогенез

В статье приведены основные теории развития метаболического синдрома - глюкоцентричная, липоцентричная и адипокиновая. Рассмотрены основные компоненты метаболического синдрома с позиций патогенетических механизмов. Освещены роль дисфункции адипокины в формировании артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии.

## Summary

ADIPOKINES IN METABOLIC SYNDROME: THEORY OF PATHOGENESIS

Ambrosova T.

Key words: metabolic syndrome, adipokines, pathogenesis

The article presents the current issues on comorbidities of metabolic syndrome as hypertension and obesity and highlights the major mechanisms initiating metabolic disorders in persons with hypertrophic visceral obesity. The basic concept of the activation of gluconeogenesis and lipogenesis in obesity has been shown. Metabolic abnormalities, arterial hypertension, obesity, and insulin resistance are considered to be associated with adipokines, substances produced by visceral adipose tissue. We have studied theoretical, experimental and clinical data on the role of adipokines in the pathogenetic mechanisms resulting in the develop-

ment of total cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity. Correction of carbohydrate, lipid profile and adipokine with the metabolic neutrality of different groups of drugs may produce positive impact on the formation of common cardiovascular risk and contribute to the final point of the overall cardiovascular mortality and cardiovascular events.

A cluster of metabolic disorders, including hypertension, abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and glucometabolic disorders is a risk factor for adverse cardiovascular events, the risk in the development of type 2 diabetes and in particular in the development of such complications as myocardial infarction, stroke, micro- and macroangiopathy that increases the overall cardiovascular mortality. All major components of the metabolic syndrome are mutually aggravating as they have a common pathogenesis and metabolic disturbances in the system leads to the launch of the cascade of pathological changes that contribute to the progression and worsening of metabolic syndrome components. Initial metabolic disorders of carbohydrate, lipid and adipokines metabolism are asymptomatic and appear for a long period before the progression of metabolic syndrome become apparent. Atherosclerosis, myocardial infarction and cerebral stroke in most cases are diagnosed during of progression of disease and may result in complications. And the possibility of early detection of metabolic disorders is promising for early correction and prevention of such manifestations of cardiometabolic diseases as hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus. The article presents the major historical theories on pathogenesis and pathophysiology of the metabolic syndrome: glucocentral, lipocentral and adipokinocentral theory.

The study of the metabolism of carbohydrates, lipids, in relation with the activity of adipokines will expand our understanding of the complex molecular mechanisms in the development of obesity, insulin resistance, and hypertension. The study of therapeutic effects produced by antihypertensive, lipid-lowering and glucose-lowering drugs in the treatment of metabolic syndrome opens new perspectives for scientific research in designing combined drugs that can eliminate the phenomenon of polypharmacy in the correction of metabolic syndrome.

УДК: 616.831-005.1-07:616.133.33-018.74-07

**Бойків Н.Д.**

## **РОЛЬ ЕНДОТЕЛІУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРИХ РОЗЛАДІВ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ**

*У статті висвітлено основні функції ендотелію та роль їх порушень у патогенезі гострих розладів мозкового кровообігу. Відомо, що ендотелій судин у фізіологічних умовах протидіє вазоспазму і внутрішньосудинному зсіданню крові. При гострих розладах мозкового кровообігу спостерігається структурне та функціональне ушкодження судинної стінки з порушенням вазодилататорних, антиагрегантних, антикоагулянтних властивостей ендотелію. Порушення тонусу судинної стінки та реологічних властивостей крові погіршують мікроциркуляцію навколо вогнища ураження, посилюючи ішемію. З іншого боку, у відповідь на ушкодження, ішемію та гіпоксію ендотелій здатний синтезувати чинники, які беруть участь у його регенерації. Розуміння цих складних механізмів дозволить вдосконалити діагностику та лікування інсульту.*

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ендотелій.

Наукове дослідження є частиною комплексної наукової роботи "Ураження нервової системи різного генезу" (№ державної реєстрації: 0105U007862; шифр теми: ІН.26.02.0001.05).

За сучасними уявленнями ендотелій – це ендошаровий пласт спеціалізованих клітин, котрий вистилає зсередини кровеносні, лімфатичні судини та камери серця [13]. Особливістю ендотелію церебральних капілярів є ущільнення міжклітинних контактів, дрібні інтрацелюлярні пори, та активний транспорт молекул, який потребує значних енергетичних затрат, що у сумі забезпечує можливість вибіркової проникності через гематоенцефалічний бар'єр [4]. Крім бар'єрної, функції ендотелію полягають в підтримці судинного тонусу і структури; регуляції про- , антикоагулянтних, фібринолітичних властивостей крові; регуляції адгезії лейкоцитів та тромбоцитів на своїй поверхні; продукції чинників, які сприяють росту судин і їх інгібіторів [3,4,13,15].

У фізіологічних умовах ендотеліальний бар'єр зсунутий у бік підтримки вазодилатації. Ро-

зслаблення гладком'язових клітин судинної стінки викликають простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, С-пептид, адреномедулін. Проте найбільше значення у вазодилатації, відповідно до сучасних уявлень, надається оксиду азоту (NO) [4, 17].

NO утворюється шляхом окиснення L-аргініну за участю фермента NO-синтази (NOS), котра існує у вигляді трьох ізоформ – нейрональної (nNOS), ендотеліальної (eNOS) та індукційної (iNOS). nNOS та eNOS, так звані конститутивні синтази оксиду азоту, є ферментами зі стабільною активністю, та регулюють багато фізіологічних процесів [19]. Синтезований ендотеліальними клітинами оксид азоту пригнічує утворення ендотеліну-1, зменшує надмірні ефекти таких судинозвужувальних факторів, як тромбоксан A2, ангіотензин, а також опосередковує судино-