

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

© Н. Б. ТЕРЯЕВА, 2007

УДК 577.121:616.1+616-092

Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний

Н. Б. Теряева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Адипокины — гормоны жировой ткани, недавно открытый и активно исследуемый в настоящее время класс соединений, регулирующих метаболизм энергетических субстратов. В последние годы внимание кардиологов привлек один из представителей этого класса — адипонектин как эндогенный ангиопротектор и комплексный антиатерогенный фактор. Однако имеющиеся в литературе сведения позволяют проследить связь с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний и других гормонов жировой ткани; более того — не только отдельных адипокинов, но и энергетического статуса организма в целом. В настоящем обзоре сделана попытка обобщения этих данных.

Ключевые слова: адипокины, адипонектин, лептин, резистин, инсулинрезистентность, регуляция энергетического метаболизма.

В последние годы патология метаболизма липидов находится в фокусе постоянного внимания клинических специалистов различных направлений. При этом эпицентр активности исследователей от простой констатации нарушений липидного спектра крови все чаще смещается в область патофизиологии липидов и липостатического гомеостаза. Замечено, что избыточное накопление жировой ткани связано с развитием инсулинрезистентности и сахарного диабета II типа, болезней сердца и сосудов, иммунодефицита, онкологических заболеваний и других патологических изменений в системах самых разных органов. Возможность объяснения и практического использования такого широкого спектра патофизиологических ассоциаций наметилась в связи с открытием секреторной функции жировой ткани. Установлено, что специализированные

клетки ее — адипоциты — являются не просто пассивным резервуаром энергетических ресурсов в форме триглицеридов, но и полноценным эндокринным органом [3, 4, 7, 10, 15, 19].

Семейство адипокинов — гормонов жировой ткани — регулирует энергетический гомеостаз практически всех систем организма, а спектр их в количественном и качественном отношении определяется интеграцией нервных импульсов и множества гуморальных влияний. При избыточном накоплении жировой ткани наблюдается изменение профиля адипокинов, что неизменно нарушает протекание метаболических процессов в самых разных органах и тканях [10, 19].

Лептин. Продукция этого гормона отражает суммарный энергетический резерв организма и повышается при увеличении массы жировой ткани. Кратковременно

уровень лептина может меняться в зависимости от колебаний энергетического баланса: повышается после приема пищи, уменьшается во время голодания и при физической нагрузке [14, 19]. Комплекс влияний лептина при естественном регулировании пищевого поведения направлен на снижение потребности в пище, подавление аппетита и ускорение обменных процессов на периферии [8, 10, 19]. Снижение содержания гормона в крови вызывает голод, активизирует пищевое поведение, замедляет протекание обменных процессов.

Поддержание адекватного энергетического баланса — важная, но единственная функция лептина. В мышцах и печени он тормозит энергоемкие анаболические пути метаболизма (синтез белков, холестерина, жирных кислот и триглицеридов), стимулирует гликолиз и β -окисление жирных кислот [10, 19]. Все это предотвращает развитие липотоксикоза и отложение липидов в тканях при переизбытке; дефицит лептина ведет к накоплению липидов в миоцитах и гепатоцитах [3, 19]. Спектр влияний лептина посредством регуляции энергетического метаболизма распространяется на гемопоез, функции иммунной системы, синтез ростовых факторов, гормонов щитовидной железы, половых гормонов, секрецию инсулина [10, 14, 19].

При ожирении концентрация гормона в крови повышена. Накоплению жировой ткани это не препятствует, многие функции лептина при этом страдают. На этом основании говорят о резистентности к лептину при ожирении [3, 10, 14].

Другим важным регулятором липидного и углеводного метаболизма является гормон жировой ткани *адипонектин*. Он снижает уровень циркулирующих жирных кислот, активирует их окисление в мышечной ткани и печени, препятствует, как и лептин, накоплению липидов в клетках. Его роль существенна в поддержании нормального спектра липидов крови, включая соотношение липопротеидных комплексов, уровень липопротеидов

высокой плотности и триглицеридов [3, 10, 16, 19].

Адипонектин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину [9, 10]. Более того, существует мнение, что дефицит адипонектина ответственен за развитие инсулинрезистентности мышечной ткани и печени при сахарном диабете [9, 10, 15, 19]. Сывороточный уровень адипонектина снижается и при нарастании массы жировой ткани; предполагают, что именно в этом и кроется причина развития инсулинрезистентности при ожирении [10, 15, 21]. Кроме того, известно и независимое влияние адипонектина на углеводный обмен — угнетение глюконеогенеза в печени и снижение уровня глюкозы крови. Таким образом, адипонектин обладает инсулиноподобным действием и в известной мере дублирует эффект инсулина [10, 19].

Адипонектин угнетает секрецию туморнекротизирующего фактора альфа (TNF- α) [3, 19]. При снижении уровня гормона экспрессия TNF- α в адипоцитах увеличивается, что также вносит, по-видимому, вклад в развитие инсулинрезистентности жировой ткани. Реципрокные отношения между TNF- α и адипонектином наблюдаются и в плазме крови [17, 19].

Резистин у взрослого человека может быть причислен к адипокинам в известной мере условно. Его активность как гормона жировой ткани хорошо проявляется на стадии адипогенеза; в дальнейшем экспрессия гормона адипоцитами сохраняется у животных, но у человека она незначительна. Источником сывороточного резистина взрослого человека преимущественно являются активированные макрофаги, при этом непременным условием синтеза гормона является присутствие цитокинов — TNF- α и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [11, 12, 17].

Метаболическое действие резистина не зависит от ткани-источника и проявляется для гепатоцитов повышением, а для периферических тканей — снижением

чувствительности к инсулину. Таким образом, происходит ускорение синтеза глюкозы гепатоцитами без соответствующей активации захвата и утилизации ее на периферии. В итоге развивается инсулинрезистентность и снижение толерантности к глюкозе. В ряде исследований установлена положительная корреляционная связь между экспрессией резистина, индексом массы тела и инсулинрезистентностью [12, 17, 19]. Если эта связь и не подтверждается во всех исследованиях, то при этом признается, что за неопределенностью данных, скорее всего, стоят методические трудности, возникающие при определении сывороточного уровня резистина [17].

ASP (Acylation stimulating protein). Синтез его в жировой ткани осуществляется путем превращения компонентов альтернативного пути комплемента (факторов С3, В и адипсина). Концентрация ASP в сыворотке положительно коррелирует с концентрацией его предшественника, компонента комплемента С3 [10, 19].

ASP облегчает захват глюкозы адипоцитами, синтез и накопление в них триглицеридов. Дефицит ASP замедляет постпрандиальный клиренс липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и жирных кислот [10]; при этом потребление большего количества пищи не приводит к увеличению массы тела [19]. Уровень ASP у тучных людей повышен, он снижается при уменьшении жировых отложений и на фоне голодания [10, 19].

ASP увеличивает базальную и стимулированную секрецию инсулина [10].

Механизмы включения адипокинов в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний

Первые сведения об адипокинах стали появляться в литературе с середины 80 гг. прошлого века и первоначально относились к сфере регуляции аппетита, пищевого поведения и липидного обмена [4, 8, 13, 20]. На первый взгляд, спектр влияний адипокинов действительно целиком реа-

лизуется в области метаболизма энергетических субстратов. Лишь в последние годы стали появляться сообщения о связи адипокинов с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в основном при обсуждении метаболического синдрома [5, 9, 19, 22]. Наибольшее внимание при этом исследователи уделяют адипонектину – мощному антиатерогенному фактору. Сведения о роли других гормонов в этом отношении систематизированы пока недостаточно.

Обобщая эти данные, мы попытались проследить возможность регуляторных влияний адипокинов в двух направлениях: 1) в развитии атеросклеротического поражения и тромбоза сосудов (комплекс эффектов, включающий контроль за системным воспалением, состоянием сосудистой стенки, свертывающей системой и параметрами липидного спектра крови); 2) в усилении тонуса симпатической иннервации, в патогенезе вазоконстрикции и артериальной гипертензии в целом. В реальных условиях названные механизмы пересекаются, совместно повышая вероятность развития ишемических эпизодов.

В развитии *атеросклероза и ишемии миокарда* на сегодняшний день очень активно обсуждаются антиатерогенные свойства адипонектина. И не без основания – в самом прямом смысле этот гормон является эндогенным ангиопротектором. При повреждении сосудистой стенки он быстро накапливается в субэндотелиальном пространстве, препятствуя при этом экспрессии молекул адгезии, аккумуляции окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и трансформации макрофагов в пенистые клетки. Адипонектин подавляет также пролиферацию гладкомышечных клеток [9, 10, 15, 17]. Угнетая секрецию TNF- α , он тормозит развитие системного воспаления, а также контролирует высвобождение адипокинами PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), чем обеспечивается адекватная фибринолитическая активность плазмы крови [15, 17].

Накоплено достаточно клинических данных, подтверждающих антиатерогенные свойства адипонектина. Его концентрация отрицательно коррелирует со скоростью пульсовой волны [16]. Снижение уровня адипонектина крови является независимым фактором риска развития острого коронарного синдрома [22]; у пациентов с нестабильной стенокардией и после перенесенного инфаркта миокарда концентрация его в крови ниже, чем при стабильной стенокардии и в отсутствие коронарной патологии [17]. В остроумном исследовании М. Furuhashi и соавт. [9] прямо показана утилизация адипонектина в коронарных артериях; авторы рассматривают это явление как механизм естественной профилактики повреждения сосудов миокарда. Интересно, что этот процесс утилизации адипонектина нарушен у пациентов с сахарным диабетом [9], что хорошо согласуется с клиническими данными о выраженной склонности этих пациентов к ишемическим эпизодам. Существует мнение, что снижение адипонектина крови является причиной развития атеросклероза коронарных сосудов и при ожирении [10]. В эксперименте введение экзогенного адипонектина приводило к инволюции признаков атеросклероза [10].

Вместе с тем провоспалительный компонент атерогенеза может находиться под контролем и других адипокинов — через вклад в развитие инсулинрезистентности. Чувствительность тканей к инсулину снижается при изменении сывороточного профиля лептина и резистина, хотя в вопросе о причинах и следствиях этой связи на сегодняшний день нет еще достаточной ясности [1–3, 10, 12, 19]. В условиях инсулинрезистентности адипоциты активно секретируют острофазные (кроме С-реактивного) белки, в числе которых интерлейкин 6 — независимый фактор риска сердечно-сосудистых катастроф [18], и сывороточный амилоид А, связывающий аполипопротеин А-1 и нарушающий транспорт липопротеидов высокой плотности [6]. По мнению М. Rajala

и P. Scherer [19], нельзя недооценивать провоспалительный потенциал адипоцитов, который должен быть, как минимум, не меньше, чем у иммунокомпетентных клеток. Острофазный ответ жировой ткани поддерживает и усиливает острофазный ответ гепатоцитов [19].

Существуют сведения, что лептин способен угнетать продукцию инсулина (и этот механизм подавления его избыточной секреции расстраивается, в частности, при сахарном диабете) [3, 10]. Так как уровень продукта адипоцитов PAI-1 положительно коррелирует с уровнем инсулина крови [1], возможно, что и торможение активности фибринолитической системы является одним из проявлений лептинрезистентности жировой ткани.

Далее, вклад адипокинов в развитие атеросклероза, безусловно, обусловлен их влиянием на липидный обмен и состояние липидного спектра крови. Адипонектин — комплексный антиатерогенный фактор — в значительной мере способствует и поддержанию нормального липидного спектра крови. Снижение его уровня в крови сопровождается повышением концентрации триглицеридов, ЛПНП и особенно — накоплением мелких частиц ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью [10, 17].

Концентрация липидов в крови повышается при липодистрофии; в результате терапии лептином эти показатели нормализуются [10, 19]. Не исключено, что и резистентность к лептину может искажать параметры липидного спектра. Уровень лептина положительно коррелирует с концентрацией в крови атерогенных липопротеидов [3].

Дефицит ASP замедляет клиренс свободных жирных кислот и триглицеридов из крови, ускоряет синтез в печени триглицеридов и ЛПОНП [1, 2, 10, 19]. Вместе с тем показано, что снижение сывороточной концентрации ASP может быть связано со снижением уровня атерогенного аполипопротеина апо-В [7].

В патогенезе *артериальной гипертензии* у лиц с ожирением самостоятельное значение придается гипертензивному эффекту лептина, что связано с его способностью усиливать активность симпатической нервной системы [1, 10, 14].

Способность адипокинов влиять на синтез и секрецию инсулина создает предпосылки для возможной интеграции этих гормонов и с другими звеньями регуляции артериального давления. Избыток инсулина – помимо центральных симпатических влияний – усиливает реабсорбцию воды и натрия в почках, увеличивает тонус β -адренорецепторов и тонус сосудистой стенки, стимулирует пролиферацию гладких мышц сосудов и синтез коллагена, продукцию эндотелина, тромбосана A_2 , простагландина F_2 . Существуют сведения, что лептин угнетает, а ASP – увеличивает базальную и стимулированную секрецию инсулина [3, 10, 19]. Таким образом, развитие артериальной гипертензии может способствовать отсутствию отрицательной обратной связи «лептин–инсулин» (если таковая действительно нарушается при метаболическом синдроме) или гиперпродукция ASP (как при активации альтернативного пути комплемента).

В исследовании S. Wakabayashi и соавт. [21] у пациентов с сахарным диабетом установлена зависимость уровня адипонектина крови от параметров variability сердечного ритма: относительно высоким значениям индекса LF/HF, то есть преобладанию симпатических влияний над парасимпатическими, частотного спектра ритмограммы соответствовали относительно низкие значения концентрации гормона, особенно – в ранние утренние часы. Авторы полагают, что усиление тонуса симпатической иннервации повышает вероятность возникновения ишемических эпизодов в первые утренние часы, в частности, за счет снижения уровня адипонектина крови.

Семейство адипокинов – класс достаточно разноплановых соединений, моду-

лирующих параметры энергетического метаболизма, дополняющих или препятствующих действию других регуляторных факторов. При таком многообразии метаболических эффектов определить «место» отдельных гормонов в развитии той или иной патологии удается далеко не сразу. Так, для M. Rajala и P. Scherer [19] представляется маловероятным, что можно найти тот единственный показатель, изменение которого позволит объяснить развитие комплексного патофизиологического состояния (в данном примере, связь между концентрацией адипонектина и состоянием инсулинрезистентности). Вместе с тем накоплено уже немало сведений, позволяющих связать самые общие пути регуляции энергетического гомеостаза с конкретными заболеваниями. Все большее число клинических и научных данных свидетельствует о том, что именно адипокины могут обеспечивать взаимосвязь между обменной патологией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, объединяя в единый симптомокомплекс ожирение, гиперлипидемию, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Возможно, полностью роль адипокинов в развитии коронарной патологии еще предстоит оценить.

Л и т е р а т у р а

1. *Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 67–71.
2. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Там же. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–61.
3. *Долгов В. В., Селиванова А. В., Ройтман А. П.* и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром. Сахарный диабет. – М.–Тверь: Триада, 2006.
4. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы патохимии. – СПб., 2001.
5. Adiponectin a marker of heart risk in diabetics // Lab Medica international // Ann. Rev. – 2005. – Vol. 22, № 7. – P. 6.
6. *Artl A., Marsche G., Lestavel S.* et al. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL

- by macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 763–772.
7. *Faraj M., Havel P. J., Phelis S.* et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1594–1602.
 8. *Freidman J. M.* Leptin, leptin receptors and the control of body weight // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56. — P. 38–46.
 9. *Furuhashi M., Nobuyuki U., Moniwa N.* et al. Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2217–2221.
 10. *Havel P. J.* Update on adipocyte hormones. regulation of energy balance and carbohydrate // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 52. — P. 143–151.
 11. *Hartman H. B., Hu X., Tyler K. X.* et al. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin // *J. Biol. Chemistry.* — 2002. — Vol. 277, № 22. — P. 19754–19761.
 12. *Lazar M. A.* Resistin and obesity-associated insulin resistance // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 13. — P. 18–23.
 13. *Maeda K., Okubo K., Shimomura I.* et al. Analysis of expression profile of genes of human adipose tissue // *Gene.* — 1997. — Vol. 190. — P. 227–235.
 14. *Mantzoros C. S.* The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 671–680.
 15. *Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I.* Adiponectin and metabolic syndrome // *Arterioscler., Thrombosis, Vasc. Biol.* — 2004. — P. 24–29.
 16. *Murakami H., Ura N., Furuhashi M.* et al. Role of adiponectin in insulin-resistant hypertension and atherosclerosis // *Hypertens Res.* — 2003. — Vol. 26. — P. 705–710.
 17. *Nakamura Y., Shimada K., Fukuda D.* et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 528–533.
 18. *Plutzky J.* Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary // *Amer. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 10–15.
 19. *Rajala M. W., Scherer P. E.* Minireview: The adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis // *Endocrinol.* — 2003. — Vol. 144, № 9. — P. 3765–3773.
 20. *Tritos N., Mantzoros C. S.* Leptin: Its role in obesity and beyond // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1371–1379.
 21. *Wakabayashi S., Yoshimasa A.* Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2392–2397.
 22. *Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G.* et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 134–141.

Поступила 23.01.2007

© В. Е. СИНИЦЫН, С. К. ТЕРНОВОЙ, 2007

УДК 616.132.2-073.756.8:681.31

Роль КТ-ангиографии коронарных артерий с практической точки зрения: где мы находимся сегодня?

В. Е. Синицын, С. К. Терновой

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса (ген. дир. — академик Е. И. Чазов) Росздрава, Москва

В настоящее время мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) стала широко использоваться для исследований сердца и коронарных артерий. Это связано с техническим совершенствованием метода. Томографы с 16–64 спиралями обладают высоким пространственным и временным разрешением, благодаря чему стало возможным получение высокоинформативных трехмерных изображений сердечно-сосудистых структур. МСКТ дает возможность оценивать анатомию сердца и коронарных артерий, а также функцию клапанов и камер сердца, состояние миокарда. Основными сферами применения МСКТ-коронарографии в кардиологии являются ранний скрининг атеросклероза на основании количественной