

Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности

Е.И. Красильникова^{1,2}, Я.В. Благосклонная², А.А. Быстрова^{1,2}, Е.И. Баранова^{1,2},
М.А. Чилашвили¹, В.Л. Степанова¹, И.Л. Рюмина¹, А.В. Симаненкова¹

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Красильникова Е.И. — профессор кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»), доктор медицинских наук, профессор; Благосклонная Я.В. — ведущий научный сотрудник ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», доктор медицинских наук, профессор; Быстрова А.А. — ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, научный сотрудник ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», кандидат медицинских наук; Баранова Е.И. — профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», доктор медицинских наук, профессор; Чилашвили М.А. — аспирант кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Степанова В.Л. — аспирант кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Рюмина И.Л. — аспирант кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Симаненкова А.В. — студентка 6-го курса СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: 8 (812) 234–34–24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Красильникова Елена Ивановна).

Резюме

Метаболический сердечно-сосудистый синдром (МС) является чрезвычайно частым патологическим состоянием, объединяющим такие заболевания, как туловищное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, нарушения углеводного метаболизма, связующим звеном между которыми являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Известно, что именно избыток инсулина способствует развитию всего каскада МС. В последние годы показано, что, помимо общепринятых составляющих МС, неотъемлемой его частью являются нарушения гемореологических показателей, изменение иммунного статуса, дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия и признаки системного воспаления. Однако, несмотря на поистине огромное количество исследований, посвященных МС, первопричина его возникновения до сих пор остается неустановленной. Высказываются предположения, что в основе развития всех заболеваний, входящих в понятие МС, лежит развитие адипозопатии, то есть нарушений функционирования жировых клеток висцеро-абдоминальной области. При этом дисфункция адипоцитов может носить как генетически предрасположенный, так и приобретенный характер. Расшифровка причин и механизмов развития МС представляет особый интерес, так как позволит более целенаправленно решать вопросы профилактики и лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: адипозопатия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, гиперинсулинемия, дислипидемия.

Adiposopathy as a key factor in the development of insulin resistance

E.I. Krasilnikova^{1,2}, Ya.V. Blagosklonnaya², A.A. Bystrova^{1,2}, E.I. Baranova^{1,2},
M.A. Chilashvili¹, V.L. Stepanova¹, I.L. Ryumina¹, A.V. Simanenkova¹

¹ Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: 8 (812) 234–34–24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Elena I. Baranova, MD, PhD, Professor at the Department of Faculty Therapy at Pavlov St Petersburg State Medical University).

Abstract

The metabolic cardiovascular syndrome (MS) is a common cluster of metabolic abnormalities (abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and carbohydrate metabolism disorders) that are related to insulin resistance and hyperinsulinemia and are associated with accelerated atherogenesis. Insulin excess is known to promote the development of the whole metabolic cascade. Recently it has been shown that the inflammatory and hemostatic abnormalities, immunological disorders, endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia and hyperuricemia are also important features of MS. Despite the numerous studies of MS its underlying cause is still not established. The dysfunction of visceral adipocytes (adiposopathy) might be genetically determined, and is considered nowadays as the main factor contributing to the development of the MS. Understanding the underlying mechanisms is of particular interest for prevention and target therapy of all the components of MS.

Key words: adiposopathy, insulin resistance, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, dyslipidemia.

Статья поступила в редакцию: 11.05.12. и принята к печати: 15.05.12.

В последние годы термин «инсулинорезистентность» прочно вошел в повседневную профессиональную деятельность врачей различных специальностей, поскольку снижение действия инсулина наблюдается при многих широко распространенных заболеваниях [1]. Особое внимание этому состоянию стало уделяться в связи с его ролью в развитии метаболического сердечно-сосудистого синдрома [2]. Установлено, что в результате снижения чувствительности инсулиновых рецепторов к действию инсулина существенно уменьшается утилизация глюкозы клетками инсулинозависимых тканей, к которым прежде всего относятся жировые, мышечные клетки, клетки печени, миокарда. Это ведет пусть даже к незначительному, но хроническому повышению уровня глюкозы крови, в начале не превышающему границы нормальных значений, которое оказывает стимулирующее влияние на β -клетки островков

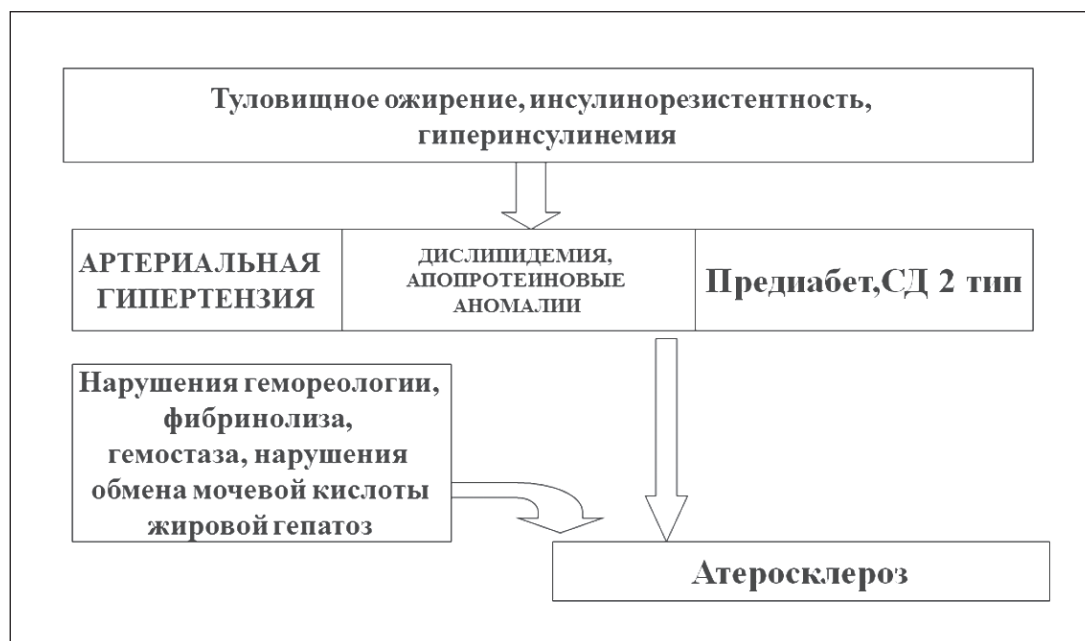
Лангерганса, увеличивая продукцию ими инсулина (рис. 1).

Хронический избыток инсулина, нередко называемый «адаптивной гиперинсулинемией», с физиологической точки зрения призван как бы «перекрыть» имеющуюся инсулинорезистентность и «защитить» организм от развития сахарного диабета (СД). Вначале этот своеобразный защитный механизм срабатывает, и далеко не все лица, имеющие доказанную с помощью специальных лабораторных исследований инсулинорезистентность, имеют гипергликемию. Однако наличие хронического избытка инсулина не проходит бесследно для организма. Хорошо известна роль избытка инсулина в развитии АГ [3–7] и атерогенной дислипидемии [8–13]. Помимо этого, хронический избыток инсулина, стимулируя липогенез и тормозя липолиз, способствует нарастанию массы тела. В конечном итоге, у части инсулинорезистентных

Рисунок 1. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

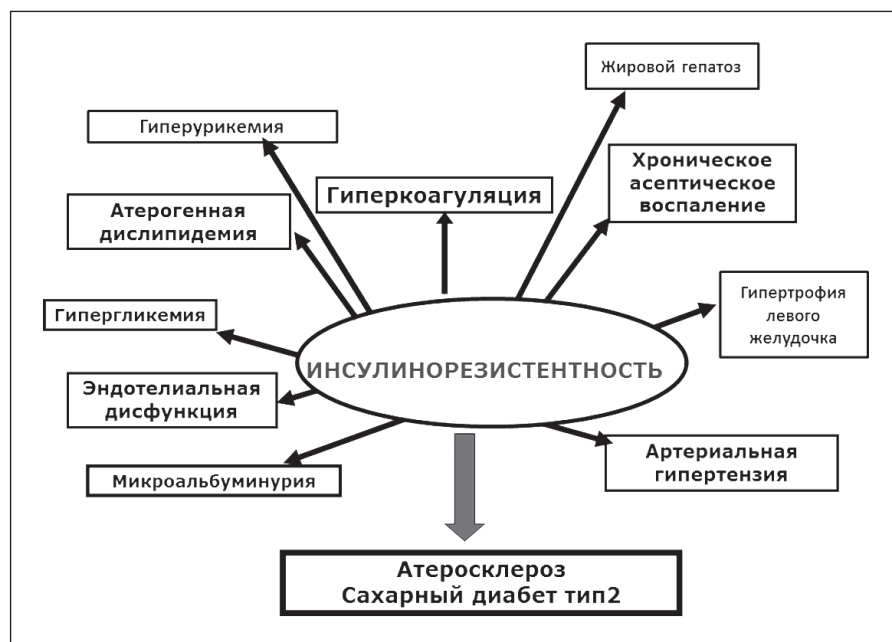


Рисунок 2. Метаболический сердечно-сосудистый синдром: последовательность событий



Примечание: СД — сахарный диабет.

Рисунок 3. Последствия инсулинорезистентности



больных развивается нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак и СД 2 типа. Все вышеперечисленные события способствуют прогрессированию атеросклероза, повышению риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности [14, 15] (рис. 2).

В последние годы число компонентов, входящих в понятие «метаболический сердечно-сосудистый синдром», постоянно растет. Предлагается включить в его состав изменения со

стороны гемореологических показателей [16, 17], гиперурикемию [18, 19], неалкогольную жировую болезнь печени [20–22]. При этом неизбежным остается положение о ключевой роли инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии всего каскада метаболического синдрома (рис. 3). В связи с этим представляется чрезвычайно важным дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение механизмов развития инсулинорезистентности.

Таблица
**ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ
ВОЗНИКНОВЕНИЮ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Немодифицируемые	Модифицируемые
Возраст Генетическая предрасположенность	Малоподвижный образ жизни Артериальная гипертензия Дислипидемия Избыточная масса тела Ожирение

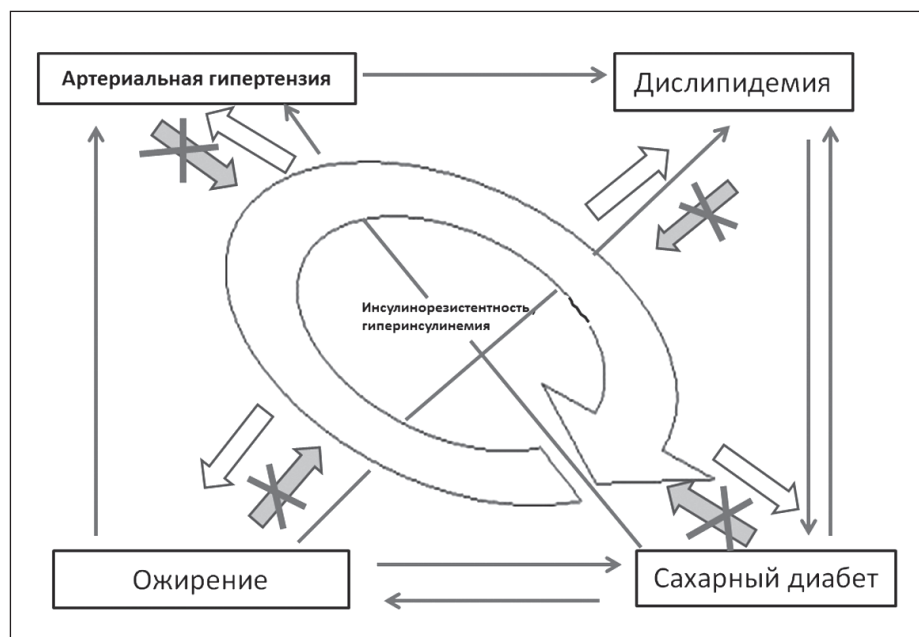
В настоящее время известен ряд факторов, способствующих снижению чувствительности тканей к инсулину, часть из которых является немодифицируемыми (табл.). К ним, прежде всего, следует отнести роль возраста (известно, что с возрастом чувствительность тканей к инсулину снижается) и роль генетических аномалий [23]. Показана возможность наличия генетически обусловленного уменьшения числа инсулиновых рецепторов на клеточных мембранах, выявлены различные аномалии в строении инсулиновых рецепторов или их пространственной конфигурации, нарушения синтеза, транспортировки и процессов встраивания инсулиновых рецепторов в клеточную мембрану, изменения рециркуляции рецептора, уменьшение тирозинкиназной активности β -субъединиц рецептора, нарушения в системе транспорта глюкозы в клетку (изменение глюкозотранспортных белков), изменение активности ключевых энзимов внутриклеточного метаболизма глюкозы — гликогенсин-

тетазы и пируватдегидрогеназы [24–27]. Многочисленные исследования, опубликованные к настоящему времени позволяют считать, что основные дефекты, определяющие инсулинорезистентность, локализованы на пострецепторном уровне [28]. Они не одинаковы у различных больных, но как было отмечено выше, для проявления имеющихся генетических дефектов немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности, ожирение. К модифицируемым факторам следует отнести, прежде всего, малоподвижный образ жизни, а также наличие неадекватно леченной АГ, атерогенной дислипидемии и избыточной массы тела [29, 30]. Установлено, что активные аэробные нагрузки, снижение массы тела, нормализация артериального давления и показателей липидограммы способствует значительному улучшению чувствительности тканей к действию инсулина, уменьшению инсулинорезистентности и снижению гиперинсулинемии, что позволяет «разорвать» своеобразный порочный круг развития метаболического синдрома (рис. 4).

При этом наиболее значимым является, безусловно, снижение массы тела. Подавляющее число исследователей, занимающихся проблемами синдрома инсулинорезистентности, согласны с имеющейся в настоящее время классификацией метаболического синдрома, предложенной Международной федерацией по изучению СД в 2005 году (IDF, 2005), в которой первым и обязательным компонентом синдрома указано абдоминальное ожирение [31–33].

К настоящему времени проведено большое количество исследований, свидетельствующих о

Рисунок 4. «Порочный» круг развития метаболического синдрома



том, что именно с туловищного ожирения и свойственной ему инсулинорезистентности начинаются все патогенетические звенья развития заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома. Можно полагать, что если исключить роль немодифицируемых факторов (возраст, генетические аномалии), вызывающих инсулинорезистентность, то значение АГ и атерогенной дислипидемии, несмотря на их важнейшую роль, все же является вторичным по отношению к роли туловищного ожирения. В связи с этим представляется важным дальнейшее изучение механизмов развития инсулинорезистентного состояния у больных туловищным ожирением, так как их понимание не только расширит имеющиеся представления о патогенезе всего каскада метаболического синдрома, но и позволит более целенаправленно корректировать выявленные нарушения.

При рассмотрении вопросов, касающихся метаболического синдрома, речь идет именно о туловищном (абдоминальном) типе ожирения, лежащим в основе развития этого синдрома. Как известно, андроидный (центральный, абдоминальный, туловищный, висцеро-абдоминальный) тип ожирения характеризуется неравномерным распределением жира с преобладанием его отложения в области верхней половины туловища, на животе и интраабдоминально. При этом на конечностях и ягодицах жира мало. Этот тип ожирения связан с гипертрофией жировых клеток и обычно развивается у взрослых («nature onset obesity»). J. Vague первым продемонстрировал, что из двух типов ожирения именно туловищное ожирение является главным фактором, predisposing к развитию АГ, атеросклероза и СД 2 типа.

Причины развития туловищного ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст. Этот тип ожирения развивается обычно после 30 лет и является, по-видимому, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса и, в частности, системы кортиколиберин-адренокортикотропный гормон-кортизол. Это проявляется снижением чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции кортизола [34]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что у больных туловищным ожирением имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17 гидроксикортикостероидов (17 НОС) — метаболитов кортизола не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и больными глютеофеморальным типом ожирения [35]. Кроме того, чрезвычайно важным представляется факт отсутствия подавле-

ния экскреции 17 НОС у больных туловищным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных глютеофеморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона вызвали резкое угнетение экскреции метаболитов кортизола. Роль кортизола подтверждает и характерное распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Создается впечатление, что туловищное ожирение находится довольно близко к синдрому Кушинга, не только по характерному распределению жира, но и тем, что при обоих заболеваниях с большой частотой встречается АГ и нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность.

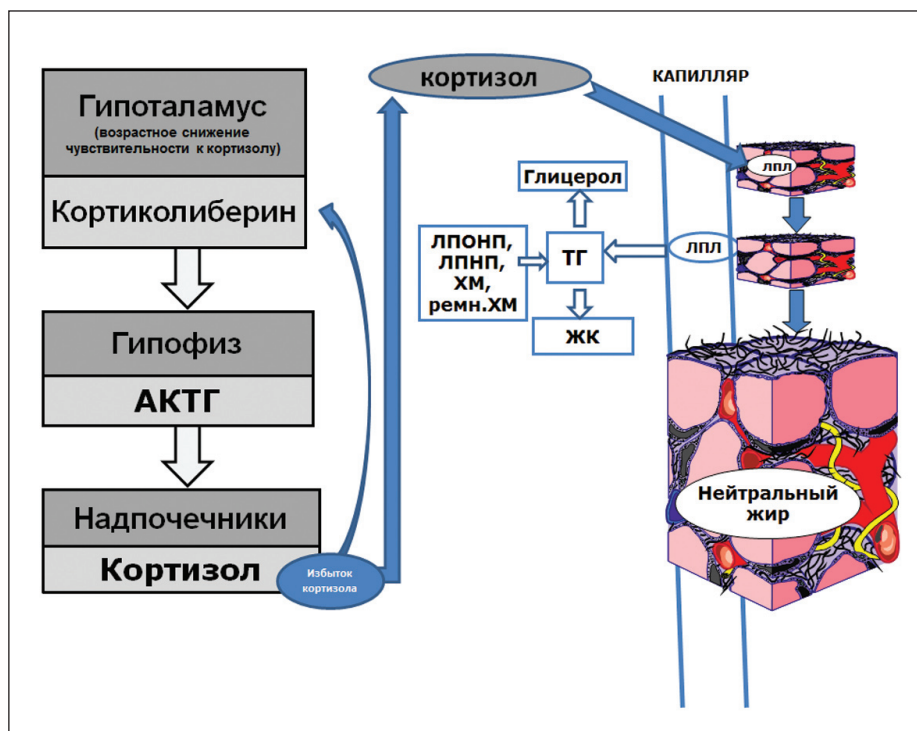
Дальнейшие события разворачиваются по известному сценарию, хорошо изученному при истинном синдроме гиперкортицизма. Кортизол стимулирует кортизол-зависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизол-зависимая жировая ткань). В результате в этих областях увеличивается отложение жира, развивается гипертрофия жировых клеток и столь характерное туловищное ожирение (рис. 5) [36, 37].

Необходимо учитывать и способность кортизола, принимающего непосредственное участие в развитии туловищного ожирения, значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина. Имеются сведения о способности кортизола не только уменьшать инсулинообусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина [38, 39].

Развитие туловищного ожирения приводит к значительным изменениям метаболической активности жировой ткани, которая не только участвует в метаболизме липидов, запасаая или мобилизуя запас жиров в зависимости от их поступления извне и потребностей организма, но и является важнейшим «эндокринным органом», в котором продуцируется более 40 различных биологически активных веществ (рис. 6) [40–45].

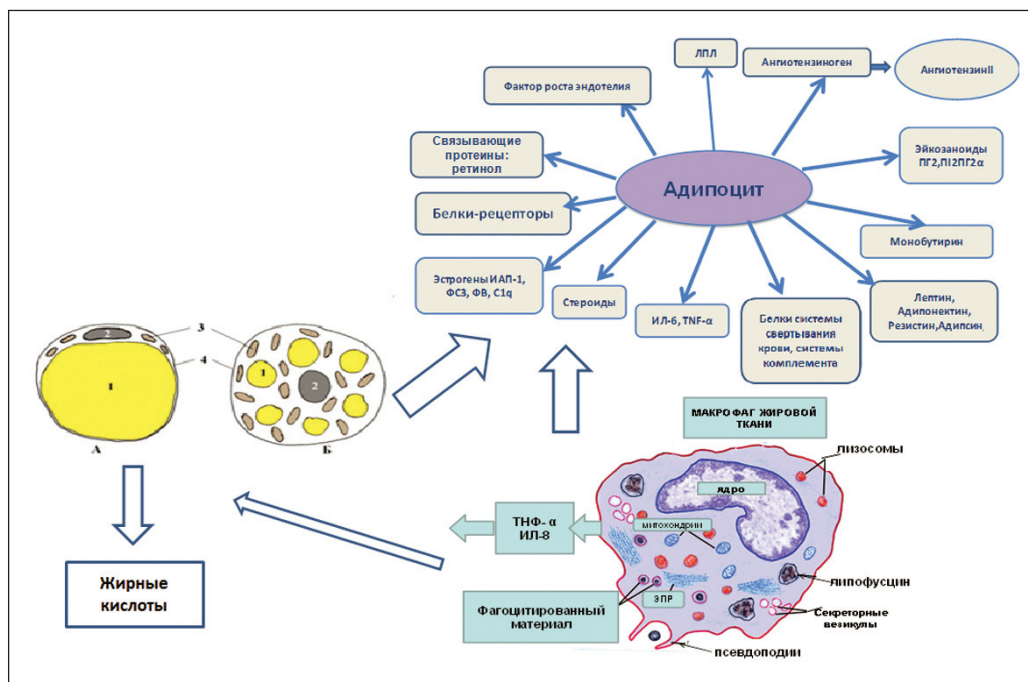
Несколько десятилетий назад было выявлено, что жировая ткань продуцирует стероидные гормоны, в частности, эстрогены, в ней обнаружены ферменты: ароматаза (конвертирующая андрогены в эстрогены), стероид-5-редуктаза (превращающая тестостерон в активное производное — дигидротестостерон) [41, 42]. Кроме того, жировая ткань синтезирует ряд гидроксистероид-дегидрогеназ

Рисунок 5. Роль избытка кортизола в развитии туловищного («кушингоидного») ожирения



Примечание: АКТГ — аденокортикотропный гормон; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ХМ — хиломикроны; ТГ — триглицериды; ЖК — жирные кислоты; ЛПЛ — липопротеинлипаза.

Рисунок 6. Секреторные функции адипоцитов. Влияние резидентных макрофагов



Примечание: А — клетки белой жировой ткани; Б — клетки бурой жировой ткани; 1 — жировые вакуоли; 2 — ядро; 3 — лизосомы; ИЛ — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; ПГ — простагландин; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена 1; ЛПЛ — липопротеинлипаза.

(ГСД): 11-ГСД, катализирующую превращение кортизона в более активный кортизол; 17-ГСД, участвующую в реакциях превращения фракций андрогенов и эстрогенов в их более мощные производные. Благодаря действию ароматазы жировая ткань является важнейшим источником эстрогенов у мужчин всех возрастных групп, а также у девочек до наступления пубертата и у женщин в период менопаузы [40]. У лиц с ожирением в результате повышенной экспрессии ароматазы образуется избыток эстрогенов, что может способствовать развитию синдрома поликистозных яичников. Это связано с тем, что в условиях повышенного превращения андрогенов в эстрогены в жировой ткани яичники компенсаторно начинают вырабатывать больше андрогенов. С этим же связаны и различные расстройства менструальной функции, более раннее начало менопаузы у тучных женщин, а также часто имеющийся у них гирсутизм [40]. Кроме того, при ожирении у женщин в менопаузе возрастает риск развития карцином молочной железы и эндометрия. Эти опухоли, как известно, гормонозависимы, и их развитие в этот период, вероятнее всего, связано с избытком эстрогенов [42]. По мнению ряда исследователей, существует и другая причина развития опухолевых процессов различной локализации (пищевод, печень, желчный пузырь, толстая кишка, поджелудочная железа, почка) у людей, страдающих ожирением, среди них основными являются имеющиеся у большинства пациентов инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [46–48]. Однако умеренное накопление жировой ткани в женском организме имеет и некоторые благоприятные последствия, например, такие женщины более защищены от развития постменопаузального остеопороза за счет усиленной экспрессии уже упоминавшегося выше фермента ароматазы жировой тканью [41].

Наряду с участием в метаболизме стероидов, жировая ткань секретирует множество пептидных факторов. К ним относятся такие цитокины, как TNF- α , лептин, адипсин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, компоненты различных систем: фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена 1, PAI-1/ИАП-1), комплемента, а также важнейшие вещества, принимающие непосредственное участие в регуляции артериального давления (ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ренин) (рис. 6) [49, 50].

По мере появления все новых знаний об эндокринной функции жировой ткани меняются представления о физиологической роли секретируемых ею факторов. Например, TNF- α первоначально считался ведущим звеном в патогенезе кахексии, что обусловило его прежнее название — кахектин. С течением времени была обнаружена роль этого

цитокина в развитии ожирения и инсулинорезистентности [52].

Другим важным адипоцитокином является лептин, открытый в 1994 году и представляющий собой одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 16 кДа [44]. Концентрация его в крови возрастает прямо пропорционально увеличению массы жировой ткани в организме, а также с увеличением размеров адипоцитов [53]. Проведенные исследования показали, что концентрация лептина в крови людей, страдающих ожирением, в 2–7 раз выше, чем таковая у людей с нормальной массой тела. Лептин, проникая через гематоэнцефалический барьер, взаимодействует с так называемыми «длинными рецепторами» в гипоталамусе [54]. Данные рецепторы гомологичны рецепторам интерлейкина-6 и локализируются в паравентрикулярных, латеральных, вентромедиальных и дорсомедиальных ядрах гипоталамуса. Кроме «длинных форм» рецепторов к лептину, имеются растворимые и короткие формы рецепторов, участвующие в транспорте данного полипептида кровью и в переносе его через гематоэнцефалический барьер [55, 56]. Взаимодействие лептина с «длинной формой» рецепторов в гипоталамусе приводит к снижению чувства голода и, таким образом, к ограничению потребления пищи [57, 58]. Лептин также является стимулятором центров теплопродукции и активатором механизмов увеличения энергетических затрат, по достижении сытости. Его действие заключается в увеличении потребления кислорода организмом и интенсификации основного обмена, что способствует снижению массы тела. Механизмы действия лептина заключаются в инициации синтеза и секреции нейропептидных молекул в определенных участках мозга. К этим молекулам относятся: нейропептид I, α -меланоцит-стимулирующий гормон, меланин-концентрирующий гормон, нейротензин, кокаин- и амфетамин-регулирующие транскрипторы. Лептин вызывает активацию симпатической нервной системы [59]. Немаловажно то, что данный полипептид вызывает повышение экспрессии гена упоминавшегося выше UCP-1 в бурой жировой ткани, что связано с ее симпатической иннервацией [60].

Кроме центральных эффектов лептина, описано также действие последнего на периферическом уровне, за счет ауто- и паракринной стимуляции липолиза в белой жировой ткани [61]. Установлено, что под действием лептина происходит разобщение окисления и фосфорилирования в белой жировой ткани, что сопровождается усилением теплопродукции [62]. Чрезвычайно важным свойством лептина является его проапоптотическая активность. Он способствует повреждению адипоцитов, инициируя

их гибель путем апоптоза. В этом процессе, как и в процессе разобщения окисления и фосфорилирования, исключительную роль играют митохондрии. Данные органеллы активируют проапоптотическую сигнализацию в адипоците за счет модуляции своей электронно-транспортной и энергетической функции, высвобождения каспазозависимых белков и образования активных форм кислорода [63]. Кроме того, лептин служит сигнальным фактором репродуктивной системы: низкий уровень лептина, обусловленный небольшим запасом жира, является сигналом для репродуктивной системы о том, что организм женщины не обладает достаточными энергетическими запасами для вынашивания беременности [44].

Помимо жировой ткани, лептин продуцируется в небольшом количестве клетками желудка, плаценты; рецепторы к нему обнаружены во многих тканях и органах. Например, благодаря наличию собственных специфических рецепторов, лептин принимает участие в синтезе стероидных гормонов в яичниках и яичках, модулирует функцию предстательной железы. Этот пептид обладает и еще одним важным свойством: он способен повышать активность ароматазы как в нормальных, так и в опухолевых клетках молочной железы, что приобретает особое значение в связи с тем, что маммарный эпителий окружен большим количеством жировой ткани.

Другим важнейшим адипоцитоктином, синтезируемым адипоцитами, является открытый в 1995 году адипонектин, являющийся ведущим аутокринным регулятором секреторной функции адипоцитов. Адипонектин уменьшает секрецию адипоцитами интерлейкинов-6 и -8, хемоаттрактантного белка MCP-1, различных провоспалительных факторов, тканевых ингибиторов протеиназ, играющих важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса жировой ткани и в адипогенезе. За счет воздействия на тканевые ингибиторы протеиназ, адипонектин уменьшает гипертрофию адипоцитов, накопление в них жира и вызывает ремоделирование жировой ткани с образованием адипоцитов меньшего размера [64].

Известно также, что адипонектин препятствует адгезии моноцитов к эндотелию сосудов, чем обусловлено его антиатерогенное действие. Более того, его концентрация может служить показателем риска атеросклеротического поражения сосудов [45, 65]. Немаловажен тот факт, что адипонектин снижает концентрацию в плазме крови уровень липопротеинов очень низкой плотности и аполипопротеина В [66].

При развитии ожирения наблюдается уменьшение синтеза адипоцитами адипонектина, коррели-

рующее с развитием состояния инсулинорезистентности. Таким образом, снижение концентрации адипонектина нужно рассматривать не столько в качестве маркера увеличения объема жировой ткани, сколько в качестве одного из наиболее ранних звеньев патогенеза синдрома инсулинорезистентности. Уникальность свойств этого пептида подтверждается и тем, что при его введении в условиях эксперимента выявляется не только его антиатерогенное, но и противоопухолевое, противовоспалительное, антидиабетическое действие [42].

Немаловажная роль в регуляции углеводного метаболизма принадлежит другому пептидному фактору из семейства адипоцитоктинов — интерлейкину-6. Установлено, что концентрация его в центральной нервной системе обратно пропорциональна массе жировой ткани в организме, в то время как в самой жировой ткани количество интерлейкина-6 прямо пропорционально массе жировой ткани, а также развитию нарушений толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности [67].

Большое значение имеет способность жировой ткани, наравне с почками, синтезировать пептиды ренин-ангиотензиновой системы. К факторам, секретируемым адипоцитами, относятся ренин, ангиотензин I и II, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и другие протеазы. Синтезируя вышеперечисленные факторы, жировая ткань участвует в поддержании водно-электролитного баланса, а также в регуляции сосудистого тонуса, что при ожирении может являться одним из звеньев развития АГ в рамках метаболического синдрома [68, 69]. Наряду с этими факторами, жировая ткань также выделяет катепсины G и D, являющиеся компонентами не ренин-ангиотензиновой системы, которые участвуют в реализации альтернативного пути образования ангиотензина II, без участия ренина [70].

Помимо вышеперечисленных регуляторных факторов, жировая ткань экспрессирует рецепторы некоторых цитокинов (TNF- α , интерлейкина-6), факторов роста (EGF, PDGF, FGF, TGF- β), в ней обнаружены рецепторы ряда гормонов (тиреотропина, ангиотензина II, инсулина, глюкагона, лептина, гормона роста, α - и β -адренорецепторы). В продолжение рассмотрения эндокринных функций жировой ткани необходимо отметить, что часть факторов, секретируемых ею, производится преимущественно адипоцитами, а часть — так называемыми «неадипоцитарными», «нежировыми» компонентами ткани. Например, лептин продуцируется в основном адипоцитами, адипонектин — жировыми и нежировыми клетками, локализованными в жировой ткани, практически в равной степени, а TNF- α и

интерлейкин-6 в 5–10 раз активнее секретируются неадипоцитарными компонентами. Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что степень гетерогенности жировой ткани существенным образом влияет на ее эндокринную функцию.

Также необходимо подчеркнуть, что активность выработки тех или иных факторов висцеральным и подкожным жиром существенно различается. Так, в висцеральном жире, в отличие от подкожного, преобладает продукция PAI-1, ангиотензиногена, интерлейкина-6, интерлейкина-8, выше соотношение андрогены/эстрогены, выше активность 17-ГСД [71]. В подкожном жире преобладает продукция адипонектина и лептина и выше активность ароматазы [72]. Отсюда становится понятным преимущественное участие именно висцерального жира в развитии состояния инсулинорезистентности, АГ и других неблагоприятных клинических состояний, имеющих место при ожирении, в рамках метаболического синдрома.

Существенным представляется тот факт, что при ожирении, особенно висцеральном, развивается выраженная инфильтрация жировой ткани макрофагами, формируется состояние хронического асептического воспаления, что приводит к значительному изменению продукции цитокинов жировой тканью (рис. 6) [73–75].

Макрофаги жировой ткани становятся постоянным источником TNF- α , металлопротеиназы 1 (MCP-1), интерлейкина-6 и -8, а также обладают высоким уровнем экспрессии рецепторов адипонектина и лептина [76]. Показано, что при ожирении TNF- α , продуцируемый макрофагами, вызывает повышенное высвобождение свободных жирных кислот из адипоцитов, что в свою очередь инициирует и поддерживает воспалительный процесс (усиливается экспрессия MCP-1, TNF- α , интерлейкина-6, снижается концентрация адипонектина) [77, 78]. Таким образом, вышеперечисленные факторы обуславливают воспалительный ответ в адипоцитах и индуцируют развитие инсулинорезистентности [79].

Следовательно, жировая ткань играет чрезвычайно важную роль в энергетическом обмене организма, а также в регуляции практически всех обменных процессов, происходящих в организме за счет ауто-, пара- и эндокринных факторов, синтезируемых и секретируемых жировой тканью. Особое значение функционирование жировой ткани приобретает при ожирении, когда секреция всех этих факторов патологически изменена. Именно жировая ткань, еще недавно считавшаяся пассивным «накопителем жира», сейчас признана большинством исследователей важнейшим, а возможно, и первичным

звеном патогенеза инсулинорезистентности, дислипидемии, АГ и нарушений углеводного метаболизма в рамках метаболического синдрома [80].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Gattu A.K., Birkenfeld A.L., Jornayvaz F. et al. Insulin resistance is associated with elevated serum pigment epithelium-derived factor (PEDF) levels in morbidly obese patients // *Acta Diabetol.* — 2012. — May 1 [Epub ahead of print].
2. Gitt A., Jannowitz C., Karoff M., Karmann B., Horack M., Völler H. Treatment patterns and risk factor control in patients with and without metabolic syndrome in cardiac rehabilitation // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2012. — Vol. 8. — P. 265–274.
3. Alberri K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15, № 7. — P. 539–553.
4. Balkan B., Challes M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // *Diabet. Med.* — 1999. — Vol. 16, № 5. — P. 442–443.
5. 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) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
6. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.A., Kelley D.E. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, № 10. — P. 1579–1585.
7. Красильникова Е.И., Шляхто Е.В., Благосклонная Я.В. Роль туловищного ожирения в механизмах развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома // Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. — 2005. — Т. 3. — С. 66–67. / Krasilnikova E.I., Shlyakhto E.V., Blagosklonnaya Y.V. The role of abdominal obesity in the mechanisms of development of metabolic cardiovascular syndrome // *Bull. of Scientific-Research Institute of Cardiology n.a. V.A. Almazov [Bulletin Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Kardiologii im. V.A. Almazova]*. — 2005. — Vol. 3. — P. 66–67 [Russian].
8. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. и др. Нарушение иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности // *Кардиология.* — 2001. — Т. 41, № 8. — С. 54–58. / Almazov V.A., Shlyakhto E.V., Krasilnikova E.I. et al. Violation of immunological parameters in patients with insulin resistance syndrome // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2001. — Vol. 41, № 8. — P. 54–58 [Russian].
9. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И., Жукова А.В. Синдром инсулинорезистентности // *Артериальная гипертензия.* — 1997. — Т. 3, № 1. — С. 7–19. / Almazov V.A., Blagosklonnaya Ya.V., Shlyakhto E.V., Krasilnikova E.I., Zhukova A.V. Insulin resistance syndrome // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 1997. — Vol. 3, № 1. — P. 7–19 [Russian].
10. Chan D.C., Watts G.F. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmaco-

cotherapies // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 12, № 1. — P. 13–30.

11. Tota-Maharaj R., Defilippis A.P., Blumenthal R.S., Blaha M.J. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2010. — Vol. 22, № 5. — P. 502–512.

12. Красильникова Е.И., Шляхто Е.В., Зубина И.М., Агеева В.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных ожирением // *Терапевт. архив.* — 2002. — № 10. — С. 12–15. / Krasilnikova E.I., Shlyakhto E.V., Zubina I.M., Ageeva V.V. The relationship of insulin resistance and lipid metabolism in patients with obesity // *Therapeutic Archive [Terapevticheskiy Arkhiv]*. — 2002. — № 10. — P. 12–15 [Russian].

13. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Роль инсулина в развитии атеросклероза // *Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии.* / Под ред. А.Н. Климова, Е.В. Шляхто. — СПб.: Медицинская литература, 2006. — С. 137–163. / Blagosklonnaya Y.V., Krasilnikova E.I., Shlyakhto E.V. The role of insulin in the development of atherosclerosis // *Atherosclerosis. Problems of pathogenesis and therapy* / Ed. by A.N. Klimov, E.V. Shlyakhto. — SPb.: Medical Books, 2006. — P. 137–163 [Russian].

14. Kashiwagi A. General concept and pathophysiological mechanisms of progression of macrovascular complications in diabetes // *Nippon Rinsho.* — 2010. — Vol. 68, № 5. — P. 777–787.

15. Wilson M.P.W.F., D'Agostino R.B., Parise H., Sullivan L., Meigs J.B. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 20. — P. 3066–3072.

16. Tschoepe D. Diabetes // In: 4th Intern. Symp. On multiple risk factors in cardiovascular disease. — Washington, 1997. — P. 25.

17. Juhan-Vague I. PA-I and risk of cardiovascular disease // In: 4th Intern. Symp. On multiple risk factors in cardiovascular diseases. — Washington, 1997. — P. 5.

18. Fracchini F., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration // *J. Am. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 266, № 21. — P. 3008–3011.

19. Gertler M.M., Garn S.M., Levine S.A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease // *Ann. Intern. Med.* — 1951. — Vol. 34, № 6. — P. 1421–1431.

20. Deogburn R., Leite J.O., Ratliff J., Volek J.S., McGrane M.M., Fernandez M.L. Effects of increased dietary cholesterol with carbohydrate restriction on hepatic lipid metabolism in Guinea pigs // *Comp. Med.* — 2012. — Vol. 62, № 2. — P. 109–115.

21. Lettner A., Roden M. Ectopic fat and insulin resistance // *Curr. Diabetes Rep.* — 2008. — Vol. 8, № 3. — P. 185–191.

22. Müller-Wieland D., Knebel B., Haas J., Merkel M., Kotzka J. Obesity: ectopic fat distribution and the heart // *Herz.* — 2010. — Vol. 35, № 3. — P. 198–205.

23. Lee I.T., Chiu Y.F., Hwu C.M. et al. Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-Pacific Program for Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11, № 1. — P. 43–53.

24. Elias I., Franckhauser S., Ferré T. et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance // *Diabetes.* — 2012. — Apr 20. [Epub ahead of print].

25. Magkos F., Fabbrini E., Conte C., Patterson B.W., Klein S. Relationship between adipose tissue lipolytic activity and skeletal muscle insulin resistance in nondiabetic women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Apr 6. [Epub ahead of print].

26. Tinahones F.J. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels // *BMC Physiol.* — 2012. — Vol. 12, № 1. — P. 4–12.

27. Bouzakri K., Koistinen H.A., Zierath J.R. Molecular mechanisms of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes // *Curr. Diabetes Rev.* — 2005. — Vol. 1, № 2. — P. 167–174.

28. Chen C.H., Lin K.C., Tsai S.T., Chou P. Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 7. — P. 846–853.

29. Benguigui C., Bongard V., Ruidavets J.B. et al. Evaluation of oral health related to body mass index // *Oral Dis.* — 2012. — Apr 5. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01940.x. [Epub ahead of print].

30. Aknc A., Karakurt C., Gurbuz S. et al. Association of cardiac changes with serum adiponectin and resistin levels in obese and overweight children // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2012. — Mar 23. [Epub ahead of print].

31. Fernández-Riejos P., Najib S., Santos-Alvarez J. et al. Role of leptin in the activation of immune cells // *Mediators Inflamm.* — 2010;2010:568343. [Epub 2010 Mar 23].

32. Fukushima Y., Urakaze M., Tobe K. Metabolic syndrome // *Nippon Rinsho.* — 2010. — Vol. 68, № 2. — P. 299–304.

33. Gotoda T. Metabolic syndrome // *Nippon Rinsho.* — 2010. — Vol. 68, № 5. — P. 827–831.

34. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома (Часть II) // *Новые Санкт-Петербургские врачеб. вестн.* — 1999. — № 1 (7). — С. 34–38. / Blagosklonnaya Y.V., Krasilnikova E.I., Babenko A.U. Obesity and its potential role in the development of metabolic syndrome (Part II) // *New St Petersburg Medical News [Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti]*. — 1999. — № 1 (7). — P. 34–38 [Russian].

35. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // *Терапевт. архив.* — 1999. — Т. 71, № 10. — С. 18–22. (Almazov V.A., Blagosklonnaya Ya.V., Shlyakhto E.V., Krasilnikova E.I. The role of abdominal obesity in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome // *Therapeutic Archive [Terapevticheskiy Arkhiv]*. — 1999. — Vol. 71, № 10. — P. 18–22 [Russian].

36. Cong W.N., Golden E., Pantaleo N., White C.M., Maudsley S., Martin B. Ghrelin receptor signaling: a promising therapeutic target for metabolic syndrome and cognitive dysfunction // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* — 2010. — Vol. 9, № 5. — P. 557–63.

37. Oxenkrug G.F. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2010. — Vol. 1, № 199. — P. 1–14.

38. Karlsson H.K.R., Zierath J.R. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle // *Cell Biochem. Biophys.* — 2007. — Vol. 48, № 2–3. — P. 103–113.

39. Petersen K.F., Shulman G.I. Etiology of insulin resistance // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, № 5, suppl. 1. — P. 10S–16S.

40. Классические и современные представления об ожирении. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.gold-line.ru/>

Classical and modern views on obesity. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.gold-line.su>

41. [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.mariamm.ru>.
42. Берштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.neuch.ru> / Bershtein L.M. Endocrine function of adipose tissue. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.neuch.ru>
43. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance // *Ann. N. Y. Acad. Sci. USA* — 2002. — Vol. 967. — P. 379–388.
44. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2548–2556.
45. Matsuzawa Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 60, Suppl. 3. — P. 56–59.
46. Дильман В.М. Четыре модели медицины. — Л.: Медицина, 1987. — 288 с. / Dilman V.M. Four models of medicine. — L.: Medicine, 1987. — 288 p. [Russian].
47. Berstein L.M. Macrosomy, obesity, and cancer. — N.Y.: Academic Press, 1997. — 345 p.
48. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 17. — P. 1625–1638.
49. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., Мордвинов В.А., Игнатьева Е.В. Генные сети липидного метаболизма // *Бюлл. СО РАМН.* — 2006. — № 2. — С. 29–42. / Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznetsova T.N., Mordvinov V.A., Ignatieva E.V. Gene networks of lipid metabolism // *Bull. RAMS [Bulletin SO RAMN]*. — 2006. — № 2. — P. 29–42 [Russian].
50. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб.: Издательский Дом СПбМАПО, 2003. — 520 с. / Obesity. Guidelines for physicians / Ed. by N.A. Belyakov, V.I. Mazurov. — SPb.: Publishing House of St Petersburg MAPE, 2003. — 520 p. [Russian].
51. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis // *Ann. Rev. Pathol. Dis.* — 2006. — Vol. 1. — P. 297–329.
52. Viardot A., Heilbronn L.K., Samocha-Bonet D., Mackay F., Campbell L.V., Samaras K. Obesity is associated with activated and insulin resistant immune cells // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Apr 10. doi: 10.1002/dmrr.2302. [Epub ahead of print].
53. Yadav A., Jyoti P., Jain S.K., Bhattacharjee J. Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy north Indian population // *Indian J. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 193–196.
54. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // *Cell.* — 1995. — Vol. 83, № 7. — P. 1263–1271.
55. Elmquist J.K., Bjorbaek C., Ahima R.S., Flier J.S., Saper C.B. Distribution of leptin receptor mRNA isoforms in brain // *J. Comp. Neurol.* — 1998. — Vol. 395. — P. 535–547.
56. Devos R., Richards J.G., Campfield L.A. et al. OB-protein binds specifically to the choroid plexus of brain mice and rats // *Proc. N. A. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, № 11. — P. 5668–5673.
57. Maffei M., Halaas J., Ravussin E. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob-RNA in obese and weight-reduced subject // *Nat. Med.* — 1995. — Vol. 1, № 11. — P. 1155–1161.
58. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* — 1994. — Vol. 372, № 6505. — P. 425–432.

59. Залесский В.Н., Великая Н.В. Апоптоз адипоцитов и механизмы лептин-зависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы) // *Пробл. питания.* — 2004. — Т. 73, № 2. — С. 58–62. / Zalesky V.N., Velikaya N.V. Apoptosis of adipocytes and the mechanisms of leptin-dependent regulation of obesity and overweight (state, problems and prospects) // *Problems of Nutrition [Problemy Pitaniya]*. — 2004. — Vol. 73, № 2. — P. 58–62 [Russian].
60. Scarpace P.J., Matheny M. Leptin induction of UCP-1 gene expression is dependent on sympathetic innervation // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, № 2, Pt. 1. — P. 259–264.
61. Jeguer E., Tappy L. Regulation of body weight in humans // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79, № 2. — P. 451–475.
62. Wojtczak L., Schönfeld P. Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1993. — Vol. 1183, № 1. — P. 41–57.
63. Lemasters J.J., Nieminen A.L., Qian T. et al. The mitochondrial permeability transition in cell death // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1366, № 1–2. — P. 177–196.
64. Shehzad A., Iqbal W., Shehzad O., Lee Y.S. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases // *Hormones (Athens)*. — 2012. — Vol. 11, № 1. — P. 8–20.
65. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Роль тиазолидиндионов в коррекции функциональных и морфологических изменений адипоцитов при инсулинорезистентности, связанной с ожирением // *Укр. терапевт. журн.* — 2009. — № 1. — С. 33–39. / Babak O.Ya., Kravchenko N.A., Vinogradova S.V. The role of thiazolidinediones in the correction of functional and morphological changes of adipocytes in insulin resistance associated with obesity // *Ukrainian Therapeutic Journal [Ukrainskiy Terapevticheskiy Zhurnal]*. — 2009. — № 1. — P. 33–39 [Ukrainian].
66. Fruhbeck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal F.J., Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280, № 6. — P. 827–847.
67. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M. et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, № 4. — P. 459–469.
68. Bodary P.F., Wickenheiser K.J., Eitzman D.T. Recent advances in understanding endogenous fibrinolysis: implications for molecular-based treatment of vascular disorders // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 4, № 7. — P. 1–10.
69. Sibley S. Hypertension, obesity, and the renin-angiotensin system: a tale of tight associations // *Minn. Med.* — 2003. — Vol. 86, № 1. — P. 46–48.
70. Schling P., Schäfer T. Human adipose tissue cells keep tight control on the angiotensin II levels in their vicinity // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 50. — P. 48066–48075.
71. He G., Pedersen S.B., Bruun J.M., Lihn A.S., Jensen P.F., Richelsen B. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects // *Horm. Metab. Res.* — 2003. — Vol. 35, № 3. — P. 178–182.
72. Lihn A.S., Bruun J.M., He G., Pedersen S.B., Jensen P.F., Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 219, № 1–2. — P. 9–15.
73. Bruun J.M., Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages

resident in the AT // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 4. — P. 2282–2289.

74. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112, № 12. — P. 1796–1808.

75. Bouloumié A., Curat C.A., Sengenès C., Lolmède K., Miranville A., Busse R. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2005. — Vol. 8, № 4. — P. 347–354.

76. Trayhurn P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat // Acta Physiol. Scand. — 2005. — Vol. 184, № 4. — P. 285–293.

77. Kamei N., Tobe K., Suzuki R. et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 8, № 281. — P. 26602–26614.

78. Wisse B.E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, № 11. — P. 2792–2800.

79. Permana P.A., Menge C., Reaven P.D. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006. — Vol. 341, № 2. — P. 507–514.

80. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благодосклонная Я.В., Быстрова А.А., Волкова А.Р., Чилашвили М.А. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 406–414. / Krasilnikova E.I., Baranova E.I., Blagosklonnaya Ya.V., Bystrova A.A., Chilashvili M.A. Mechanisms of hypertension in patients with metabolic syndrome // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 406–414 [Russian].