

Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

М.В. Цветкова, В.Н. Хирманов, Н.Н. Зыбина

ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Цветкова М.В. — аспирант очной формы обучения; Хирманов В.Н. — заведующий клиническим отделом сердечно-сосудистой патологии, доктор медицинских наук, профессор; Зыбина Н.Н. — начальник сектора клинической лабораторной диагностики, доктор биологических наук, профессор.

Контактная информация: ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, Санкт-Петербург, Россия, 194044. Тел.: 8 (812) 294–50–45. Факс: 8 (812) 541–88–05. E-mail: mv_tsvetkova@mail.ru (Цветкова Мария Владимировна).

Резюме

Представлен обзор данных литературы о роли неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. НЭЖК — это карбоновые кислоты с длиной алифатической цепи не менее 4-х атомов углерода, находящиеся в организме в свободной форме (не этерифицированы). Большая часть НЭЖК плазмы образуется в результате липолиза триглицеридов жировой ткани, другим источником могут служить богатые триглицеридами липопротеины — хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины промежуточной плотности.

Повышенная концентрация НЭЖК в плазме — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, независимый фактор риска гипертензии и внезапной смерти. Повышение концентрации НЭЖК в плазме наблюдается при атеросклерозе, остром инфаркте миокарда, сахарном диабете, ожирении, гипертензии и часто при метаболическом синдроме. Вероятной причиной накопления НЭЖК в плазме может быть переизбыток при малой физической активности, что приводит к увеличению массы жировой ткани, усилению липолиза и повышению концентрации НЭЖК в плазме.

Обсуждается роль повышенных концентраций НЭЖК в плазме при абдоминальном ожирении, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и сахарном диабете второго типа, эндотелиальной дисфункции, сосудистом воспалении и атеросклерозе, гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушениях ритма и внезапной смерти, а также возможные способы коррекции повышенных концентраций НЭЖК в плазме.

Ключевые слова: неэтерифицированные жирные кислоты, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания.

The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases

M.V. Tsvetkova, V.N. Khirmanov, N.N. Zyбина

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 4/2 Academician Lebedev st., St Petersburg, Russia, 194044. Phone: 8 (812) 294–50–45. Fax: 8 (812) 541–88–05. E-mail: mv_tsvetkova@mail.ru (Maria V. Tsvetkova, Postgraduate Student).

Abstract

The paper reviews publications concerned the role of nonesterified fatty acids (NEFA) in pathogenesis of cardiovascular diseases. NEFAs are four and more carbons chain length carbonic acids and they are presented in free form (nonesterified) in human body. Plasma NEFAs are produced by the adipose tissue triglyceride lipolysis, another source are lipoproteins such as chylomicrons, very low density lipoproteins and intermediate density lipoproteins. Elevated NEFA concentrations in plasma are the risk factor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus and the independent risk factor of hypertension and sudden death. NEFA plasma concentration is elevated in atherosclerosis, acute myocardial infarction, diabetes mellitus, obesity, hypertension, and often in metabolic syndrome. A probable cause of NEFA's accumulation in plasma may be overeating and low physical activity, which result in increase of adipose tissue mass, lipolysis intensification and elevation of NEFA's concentration in plasma. The role of elevated plasma NEFA concentration in a number of conditions (abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, vascular inflammation, atherosclerosis, hypertension, ischemic heart disease, rhythm disturbances, sudden death) and possible ways of their correction are discussed.

Key words: nonesterified fatty acids, insulin resistance, metabolic syndrome, cardiovascular diseases.

Статья поступила в редакцию: 24.12.09. и принята к печати: 20.01.10.

Введение

Известно, что повышенные концентрации незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме наблюдаются при таких заболеваниях и состояниях, как интенсивная физическая нагрузка, длительное голодание, феохромоцитома, гипертиреоз, алкоголизм, стресс, печеночная энцефалопатия и другие. В последние годы все больше появляется данных о взаимосвязи повышенных концентраций этих субстанций в плазме с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, что обусловило рост интереса к этой проблеме.

Повышенная концентрация НЭЖК в плазме — наследуемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Повышение концентрации НЭЖК в плазме наблюдается при атеросклерозе [2], остром инфаркте миокарда [3], сахарном диабете [4], ожирении [5], гипертензии [6] и очень часто у людей с метаболическим синдромом [7].

Что является причиной повышения концентрации НЭЖК в плазме, не до конца ясно. Тем не менее, учитывая образ жизни современного человека, наиболее вероятной причиной может быть переедание при малой физической активности. Наряду с углеводами и белками, в организм поступает избыточное количество жиров, в том числе жирных кислот, что значительно превышает энергетические и пластические потребности организма. Возникают «излишки», которые превращаются в триглицериды и при наличии генетической предрасположенности накапливаются в жировой ткани (жировых «депо») в виде жировых отложений. Чем больше масса жировой ткани, тем интенсивнее липолиз, вследствие чего в кровоток поступает больше жирных кислот. В результате их количество значительно превышает потребности организма, поэтому жирные кислоты утилизируются не полностью и накапливаются в плазме в виде НЭЖК.

В данном обзоре будут освещены вопросы, касающиеся роли повышенных концентраций НЭЖК в плазме в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

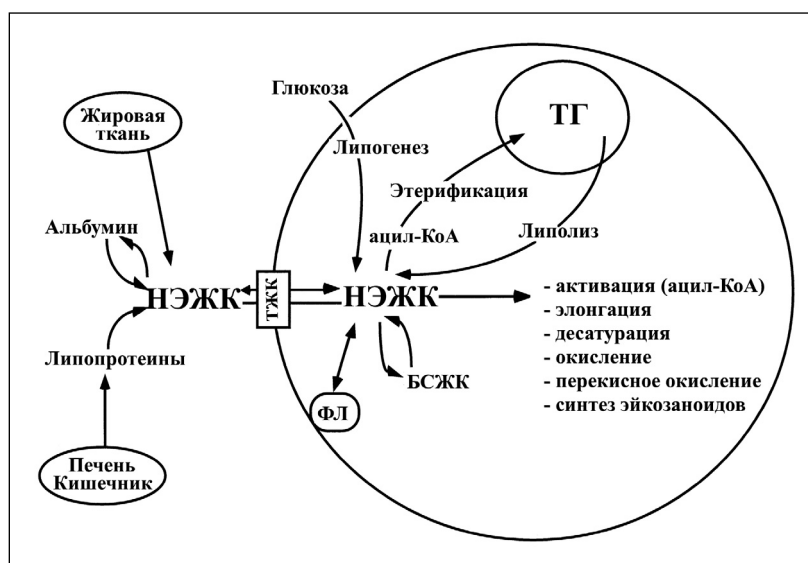
Незатерифицированные жирные кислоты. Основные биохимические и физиологические представления

Жирные кислоты — это карбоновые кислоты с длиной алифатической цепи не менее четырех атомов углерода. В организме человека они присутствуют в двух формах — связанной и свободной. Связанная форма — это *этерифицированные жирные кислоты*, то есть жирные кислоты в виде эфирных соединений со спиртами (глицеролом, холестерином и другими) в составе триглицеридов, фосфолипидов и стероидов, составляют 90–95 % от общего числа жирных кислот. Второй формой являются *свободные, или незатерифицированные, жирные кислоты (НЭЖК)*, которые составляют лишь 5–10 %.

В плазме крови определяется более 40 различных НЭЖК, из них около 70 % составляют пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты [8]. Основным транспортным белком НЭЖК в плазме является альбумин [9]. Лишь небольшая часть НЭЖК плазмы образуется при гидролизе богатых триглицеридами липопротеинов — хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) — под действием эндотелиальной липопротеинлипазы (К.Ф. 3.1.1.34, К.Ф. — код фермента) или печеночной липазы (К.Ф. 3.1.1.3). Основная часть НЭЖК плазмы поступает из жировой ткани, где образуется в результате гидролиза (липолиза) триглицеридов при участии фермента — гормончувствительной липазы (К.Ф. 3.1.1.79). Триглицериды жировых депо выполняют в обмене липидов такую же роль, как гликоген печени в углеводном обмене, а НЭЖК по происхождению и физиологической роли напоминают глюкозу, которая образуется в процессе расщепления гликогена.

Утилизация НЭЖК происходит главным образом в печени и мышцах. Перенос через плазматическую мембрану осуществляется пассивно путем облегченной диффузии [10] при участии специфических белков-

Рисунок 1. Основные этапы метаболизма НЭЖК



Примечание: БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты; НЭЖК — незатерифицированные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ТЖК — транслоказа жирных кислот; ФЛ — фосфолипиды.

переносчиков — транслоказ жирных кислот [11], хотя возможно участие других молекул [12]. Транспорт НЭЖК от внутренней поверхности цитоплазматической мембраны через цитоплазму на акцепторные внутриклеточные мембраны осуществляется преимущественно при участии цитоплазматического белка, связывающего жирные кислоты (FABPc — cytoplasmatic Fatty Acid-Binding Protein) [13–14].

НЭЖК используются для синтеза триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина, а в печени подвергаются бета-окислению с образованием промежуточных продуктов, которые в дальнейшем участвуют в синтезе АТФ (рис. 1). В миокарде в норме НЭЖК являются основным энергетическим ресурсом: при их окислении образуется 65–70 % АТФ, необходимой миокарду. В мышцах в качестве энергетического субстрата НЭЖК используются преимущественно в ночное время, когда уменьшается поступление глюкозы с пищей и антилипотическое влияние инсулина.

Методы определения концентрации НЭЖК в плазме

Одними из первых были разработаны *спектрофотометрические методы* определения концентрации НЭЖК в плазме. Принцип метода заключается в экстракции НЭЖК из плазмы в органическую фазу при помощи различных органических растворителей (хлороформ, гептан, метанол и другие). Далее к экстрагированным НЭЖК добавляются красители или хромофоры (ионы уранила, дифенилкарбазид и прочие), в результате чего образуются окрашенные комплексы НЭЖК — хромофор, интенсивность окраски которых измеряется на спектрофотометре и соответствует концентрации НЭЖК в плазме [15].

Методика *газожидкостной хроматографии* включает экстракцию НЭЖК в органическую фазу, последующее их метилирование и определение концентрации метиловых эфиров НЭЖК [16].

В последующем был предложен метод *высокоэффективной жидкостной хроматографии*, при котором, в отличие от газожидкостной хроматографии, после экстракции НЭЖК проводится их дериватизация, то есть образование фенациловых эфиров НЭЖК [17]. Также существует *хромато-масс-спектрометрический* метод, который сочетает в себе хроматографию и масс-спектрометрию [18]. Важной особенностью хромато-масс-спектрометрического метода и высокоэффективной жидкостной хроматографии является сравнительно высокая точность, а также возможность определять концентрации индивидуальных НЭЖК.

Все эти методы достаточно точны, но существенными их недостатками являются трудоемкость, многостадийность, необходимость наличия дорогого оборудования и высокой квалификации персонала.

В настоящее время наибольшее распространение получили так называемые *ферментативные методы*. Эти методы основаны на химических превращениях НЭЖК при участии различных ферментов (ацил-КоА синтетазы (К.Ф. 6.2.1.3), ацил-КоА оксидазы (К.Ф. 1.3.3.6), перокси-

дазы (К.Ф. 1.11.1.7) и других) с образованием продуктов реакции (НАД, НАДН, перекись водорода, пирофосфат и так далее), которые определяются спектрофотометрическим, флуорометрическим или люминесцентным способом. По количеству этих продуктов можно судить об исходной концентрации НЭЖК в плазме [19–22].

Преимуществами данной группы методов являются отсутствие необходимости экстрагировать НЭЖК из плазмы, относительно низкая стоимость, быстрота и простота исполнения, достаточно высокая чувствительность и точность. В настоящее время целый ряд фирм выпускает коммерческие наборы для ферментативного измерения концентрации НЭЖК. Эти наборы доступны, просты в применении и идеально подходят для рутинной лабораторной диагностики.

Существуют другие методы, которые служат в основном для научных целей и в рутинной лабораторной практике практически не применяются. К таким методам относятся *радиоизотопное исследование*, суть которого заключается в введении меченных ^{13}C или ^{14}C НЭЖК и изучении их кинетики [23–24], а также измерение концентрации НЭЖК в плазме с помощью *белков, связывающих жирные кислоты* (Fatty Acid-Binding Protein — FABP). Последний метод основан на свойстве FABP специфически связывать НЭЖК [25–26].

Нормальная концентрация НЭЖК в плазме у взрослых составляет в среднем 0,3–0,9 ммоль/л, а у взрослых, страдающих ожирением, и детей не превышает 1,1 ммоль/л [27]. Существенное влияние на концентрацию НЭЖК в плазме оказывают характер питания, различные гормоны и стрессовые факторы внешней среды. Забор крови для измерения концентрации НЭЖК должен проводиться натощак. Определение НЭЖК следует проводить в течение первых двух часов после забора крови, иначе из-за возможной липазной активности в образце может произойти гидролиз содержащихся в нем триглицеридов с образованием дополнительных количеств НЭЖК, что может привести к завышению их истинной концентрации.

Абдоминальное ожирение

Ожирение — это патологическое увеличение веса за счет жировой ткани. Наиболее неблагоприятным считается абдоминальный (или андронидный) тип ожирения, который характеризуется разрастанием жировой ткани в животе (по типу «яблоко»). Различают 2 подтипа абдоминального ожирения: подкожно-абдоминальный, с преимущественным отложением жира в подкожной жировой клетчатке живота, и висцеральный, с преимущественным отложением жира во внутренних органах брюшной полости. Именно висцеральный тип ожирения характеризуется самым высоким риском развития осложнений.

Ожирение абдоминального типа — важный фактор риска инсулинорезистентности [28] и сахарного диабета второго типа [29], а также типичных сердечно-сосудистых заболеваний [30–31], в частности, коронарного атеросклероза [32], сердечной недостаточности [33], а также нефропатии, ретинопатии. При абдоминальном

типе ожирения часто обнаруживаются повышенные концентрации НЭЖК в плазме [5]. Это связано с тем, что адипоциты висцеральной жировой ткани резистентны к антилиполитическому действию инсулина [34]. С другой стороны, их β_3 -адренорецепторы обладают большим сродством к стимулирующим липолиз катехоламинам [35], чем β_3 -адренорецепторы жировой ткани другой локализации. Интенсивный висцеральный липолиз приводит к повышению концентрации НЭЖК в крови, особенно поступающей в воротную вену и доставляемой к печени [36].

Атерогенная дислипидемия

При абдоминальном ожирении, наряду с повышенными концентрациями НЭЖК в плазме, часто наблюдается увеличение концентраций ЛПОНП, модифицированных ЛПНП и апо-В в плазме — множества атерогенных липидных субстанций. Возникновение атерогенной дислипидемии при висцеральном ожирении может быть обусловлено тем, что при висцеральном липолизе высвобождение НЭЖК непосредственно в портальную вену создает эффект «первого прохождения» их через печень. Это подтверждается исследованиями кинетики НЭЖК: у людей без избыточной массы тела вклад висцерального липолиза в общее количество НЭЖК, поступающих в печень, составляет 5–10 %; у тучных же людей с висцеральным ожирением их доля достигает 20–25 % и зависит от массы висцерального жира [37].

В ответ на повышенное поступление НЭЖК в печени увеличивается синтез триглицеридов и эфиров холестерина, соответственно, увеличивается продукция апо-В-100 и богатых триглицеридами липопротеинов (ЛПОНП) [38–39]. Кроме того, при повышении концентрации НЭЖК в плазме замедляется клиренс богатых триглицеридами ремнантов (остатков) липопротеинов [40] и увеличивается образование апо-В-48 и хиломикронов в кишечной стенке [41]. Все эти обменные нарушения в итоге приводят к развитию гипертриглицеридемии — независимого фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Повышение концентрации ЛПОНП в плазме стимулируют обмен эфиров холестерина из ЛПВП и ЛПНП на триглицериды из ЛПОНП при участии белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ) [38, 42]. В результате образуются обогащенные триглицеридами ЛПВП и ЛПНП и обогащенные эфирами холестерина ЛПОНП. Такие ЛПВП подвержены действию печеночной липазы (и, возможно, липопротеинлипазы), которые гидролизуют входящие в их состав триглицериды [43]. В результате образуются мелкие ЛПВП, которые теряют часть своей поверхности, включая апоА-I, что снижает способность этих липопротеинов транспортировать холестерин из тканей к печени. Обогащенные триглицеридами ЛПНП подвергаются липолизу и становятся маленькими, плотными и более атерогенными (модифицированные ЛПНП) [44]. Обогащенные эфирами холестерина ЛПОНП переносят в стенки сосудов, соответственно, большее количество холестерина, где он и аккумулируется [45]. Все это способствует прогрессированию атеросклероза.

Инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа

Развитию сахарного диабета второго типа обычно предшествуют абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, то есть устойчивость тканей к действию инсулина, обеспечивающего перенос глюкозы из кровотока в клетку, что приводит к ухудшению утилизации глюкозы клетками. Неясными остаются причины инсулинорезистентности и ее связь с ожирением. Замечено, что при сахарном диабете, развивающемся на фоне ожирения, концентрации НЭЖК в плазме повышены [5, 46]. Но если концентрация НЭЖК в плазме повышена у практически здорового человека, то в последующем, скорее всего, у него разовьется нарушение толерантности к глюкозе [47] и сахарный диабет [47–49] независимо от интенсивности секреции инсулина и наличия у него инсулинорезистентности.

Повышение концентрации НЭЖК в плазме у здоровых добровольцев после введения эмульсии липидов снижает поглощение глюкозы клеткой в присутствии инсулина [50–53]. Устойчивое повышение концентрации НЭЖК в плазме снижает чувствительность к инсулину, поглощение глюкозы клеткой и вызывает инсулинорезистентность, а также снижает секрецию инсулина [54]. Снижение концентрации НЭЖК в плазме у больных сахарным диабетом после введения аципимокса (производное никотиновой кислоты, ингибитор липолиза) улучшает гликемические показатели и повышает чувствительность тканей к действию инсулина [55].

В связи с этим были предложены различные гипотезы относительно того, как повышенные концентрации НЭЖК в плазме могут влиять на чувствительность тканей к инсулину, скорость утилизации глюкозы и инсулинорезистентность.

Около 40 лет назад Рэнделл с соавт. (1965) предложили гипотезу, согласно которой при повышенных концентрациях НЭЖК в плазме происходит ингибирование гексокиназы II (К.Ф. 2.7.1.1) — ключевого фермента метаболизма глюкозы, что вызывает снижение утилизации глюкозы [56]. В основе данной гипотезы лежит предположение, что при повышенных концентрациях НЭЖК в плазме увеличивается их поступление в клетку и β -окисление, в результате чего образуются повышенные количества ацетил-КоА, НАДН и цитрата. Эти субстраты негативно влияют на активность фосфофруктокиназы (К.Ф. 2.7.1.11) и пируватдегидрогеназы (К.Ф. 1.2.4.1), что приводит к ингибированию гликолиза. В результате накапливается глюкозо-6-фосфат (субстрат гликолиза), который и ингибирует гексокиназу II.

В последние десятилетия получены данные, проливающие свет на молекулярные механизмы действия инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях. В частности, известно, что связывание инсулина с его рецептором вызывает фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора, что приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (К.Ф. 2.7.1.137), ключевого фермента, участвующего в перемещении GLUT4 (переносчик глюкозы) к плазматической мембране. В эксперименте при повышении концентрации НЭЖК

после внутривенного введения интралипида у здоровых людей и в эксперименте у крыс наблюдается сниженная скорость фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора под влиянием инсулина и сниженная активность фосфатидилинозитол-3-киназы [50, 57]. В связи с этим наблюдением появилась альтернативная гипотеза: высокие концентрации НЭЖК в плазме приводят к ингибированию транспорта и/или фосфорилирования глюкозы, стимулированных инсулином. Это приводит к снижению образования глюкозо-6-фосфата, что противоречит гипотезе Рэндла, и, соответственно, к снижению скорости окисления глюкозы и синтеза гликогена [52, 58–59].

При повышенных концентрациях НЭЖК в плазме увеличивается содержание внутри клетки их метаболитов (диацилглицерола, ацил-КоА или церамидов). Они блокируют фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и активируют каскад серин/треониновых киназ, которые фосфорилируют серин-треониновые участки инсулинового рецептора. В результате инсулиновый рецептор утрачивает способность связываться и/или активировать фосфатидилинозитол-3-киназу. Перемещения GLUT4 к наружной мембране миоцитов не происходит, и нарушается транспорт глюкозы со всеми вытекающими из этого обстоятельствами (рис. 2) [60–61]. Если эта гипотеза верна, то любая патология (в том числе и повышение концентрации в плазме НЭЖК), способствующая повышенному образованию или накоплению ацил-КоА и/или других метаболитов жирных кислот в клетке, может привести к развитию инсулинорезистентности.

В итоге возникает «порочный» круг: повышение концентрации НЭЖК в плазме приводит к развитию инсулинорезистентности, в том числе и в жировой ткани. Как следствие, антилиполитическое влияние инсулина на жировую ткань снижается, что приводит к усилению липолиза и дальнейшему повышению концентрации НЭЖК в плазме [62].

Кроме того, повышенные концентрации НЭЖК в плазме влияют на секрецию инсулина. НЭЖК являются физиологическими стимуляторами секреции инсулина [63]. При повышении концентрации НЭЖК в плазме (на фоне введения эмульсии липидов) у здоровых людей секреция инсулина стимулируется настолько, насколько это необходимо для того, чтобы компенсировать вызванную ими инсулинорезистентность. Однако у лиц, генетически предрасположенных к развитию сахарного диабета 2 типа, стимуляция секреции инсулина незтерифицированными жирными кислотами не достаточна для того, чтобы полностью компенсировать вызванную ими инсулинорезистентность, что в итоге приводит к снижению утилизации глюкозы и развитию и прогрессированию нарушений углеводного обмена [54, 64]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при длительном повышении концентрации НЭЖК в плазме (более 48 часов) секреция инсулина может даже снижаться [65]. Данный эффект может быть обусловлен «липотоксичностью» жирных кислот [66], особенно насыщенных жирных кислот [67–68]. Этот феномен проявляется в череде неблагоприятных изменений. При

повышенных концентрациях НЭЖК в плазме их поступление в клетку увеличивается, они не успевают метаболизироваться и накапливаются. Происходит перегрузка липидами панкреатических островков. Это приводит к усиленному апоптозу и сниженной способности β -клеток к пролиферации [69–70] и, наконец, к их гибели и нарушению секреции инсулина. Одним из предполагаемых механизмов апоптоза β -клеток при повышенных концентрациях в плазме НЭЖК является избыточный синтез медиаторов апоптоза: церамида [70], который является производным жирных кислот, и пероксинитрита [71]. Он образуется при избытке оксида азота (NO), накапливающегося в результате активации избыточным содержанием НЭЖК в плазме индуцибельной синтазы оксида азота (inducible NOS — iNOS) [72].

НЭЖК также влияют на глюконеогенез. При повышенных концентрациях в плазме НЭЖК они в избытке поступают в печень и окисляются, в результате чего образуется избыток ацетил-КоА, который стимулирует ферменты глюконеогенеза [73]. В результате этого увеличивается синтез глюкозы *de novo* из белков и жиров. Это может приводить к ухудшению гликемических показателей. Увеличивается риск развития и прогрессирования сахарного диабета.

Учитывая вышеизложенное, повышенные концентрации НЭЖК в плазме, особенно на фоне ожирения, могут быть ранним нарушением в патогенезе сахарного диабета, еще до развития инсулинорезистентности.

Эндотелиальная дисфункция, сосудистое воспаление и атеросклероз

Эндотелий — внутренняя выстилка сосудов. Эндотелий выполняет барьерную, секреторную функции, поддерживает гемостаз, регулирует тонус сосудов, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Нарушение функции эндотелия (эндотелиальная дисфункция) является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе является ключевым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой наиболее раннее нарушение в патогенезе атеросклероза.

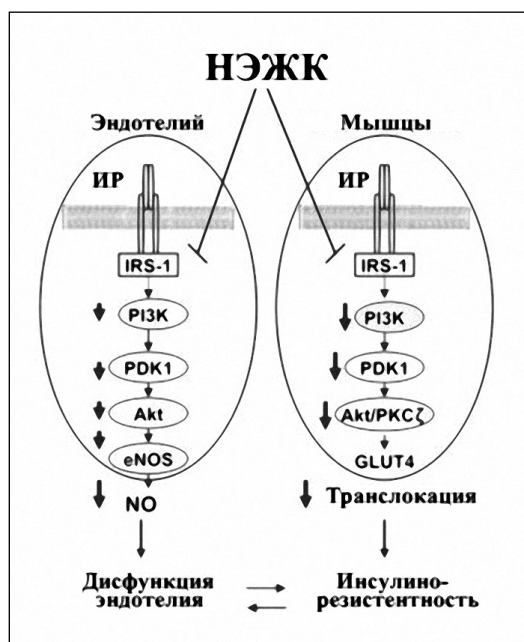
Дисфункция эндотелия проявляется прежде всего в нарушении генерации NO [74]. Эта важная молекула вырабатывается при участии эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase — eNOS, К.Ф. 1.14.13.39) из L-аргинина и посредством активации гуанилатциклазы (К.Ф. 4.6.1.2) гладкомышечных клеток сосудов вызывает вазодилатацию [75]. Кроме того, NO способен предотвращать взаимодействие тромбоцитов [76] и лейкоцитов [77] с сосудистой стенкой и ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных сосудистых клеток [78], тем самым «защищая» кровеносные сосуды от эндогенного повреждения, например, атеросклероза. У мышей с повреждением гена eNOS наблюдается инсулинорезистентность, гипертензия и дислипидемия — кластер сердечно-сосудистых факторов риска [79].

В норме главным медиатором синтеза NO эндотелиальными клетками является инсулин, который при взаимодействии с инсулиновым рецептором вызывает

фосфорилирование его аминокислоты тирозина с последующей активацией фосфатидилинозитол-3-киназы. Это приводит в итоге к фосфорилированию eNOS и ее активации [53, 80–81].

На фоне повышенных концентраций НЭЖК в плазме наблюдается ухудшение эндотелий-зависимой и инсулин-опосредованной вазодилатации [53, 82–83], а также снижается способность инсулина в условиях эуликемии ее увеличивать [84]. Этот эффект, во-первых, может быть обусловлен нарушением сигнала инсулина при повышенных концентрациях НЭЖК в плазме (см. раздел «Инсулинорезистентность») [85–87] и, как следствие, снижением активности eNOS и ослаблением синтеза NO (рис. 2). Во-вторых, повышение концентрации НЭЖК в плазме может способствовать снижению количества циркулирующих аминокислот, в том числе L-аргинина [88] — субстрата для синтеза NO.

Рисунок 2. Роль НЭЖК в развитии инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия



Примечание: Akt, PKC ζ — серин-треониновые киназы; eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; GLUT 4 — транспортер глюкозы; IRS-1 — субстрат инсулинового рецептора; NO — оксид азота; PDK 1 — фосфатидилинозитолзависимая протеинкиназа 1; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; НЭЖК — неэтерифицированные жирные кислоты; ИР — инсулиновый рецептор.

Важную роль в развитии дисфункции эндотелия и инициации и прогрессировании атеросклероза играют также окислительный стресс и воспаление. Замечено, что при повышенных концентрациях НЭЖК в плазме в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и макрофагах увеличивается образование активных форм кислорода, главным образом супероксид-аниона [89–91]. При повышении содержания внутри клетки НЭЖК наблюдается снижение концентрации глутатиона внутри клетки, что приводит к ослаблению эндогенных механизмов защиты [92].

НЭЖК стимулируют образование провоспалительных факторов и цитокинов, таких как интерлейкин-6 [93],

ядерный фактор транскрипции κ B (Nuclear factor kappa B — NF- κ B) [91], и другие. Роль NF- κ B при воспалении заключается в активации транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и ферментов, участвующих в продукции активных форм кислорода (рис. 3).

Повышение концентрации отдельных НЭЖК сопровождается повышенной экспрессией и синтезом молекул адгезии для лейкоцитов и продукцией хемокинов и цитокинов [94–95], что инициирует миграцию моноцитов в интиму с формированием пенистых клеток, а также миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму и их пролиферацию [96]. НЭЖК (олеиновая кислота) вызывают митогенную реакцию (пролиферацию) в гладкомышечных сосудах клеток опосредованно через индукцию протеинкиназы C (К.Ф. 2.7.11.13) [97], образование активных форм кислорода.

Кроме того, повышенные концентрации НЭЖК способны ингибировать пролиферацию эндотелиальных клеток [98] и запускать их апоптоз [99], в том числе посредством активации NF- κ B [100]. Эндотелиальные клетки, подвергшиеся апоптозу, нарушают целостность и барьерную функцию эндотелиального моно слоя, инициируют эрозию и разрыв атеросклеротической бляшки. Это, наряду со снижением синтеза простациклина на фоне повышенных концентраций НЭЖК в плазме [101], благоприятствует тромбозу и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

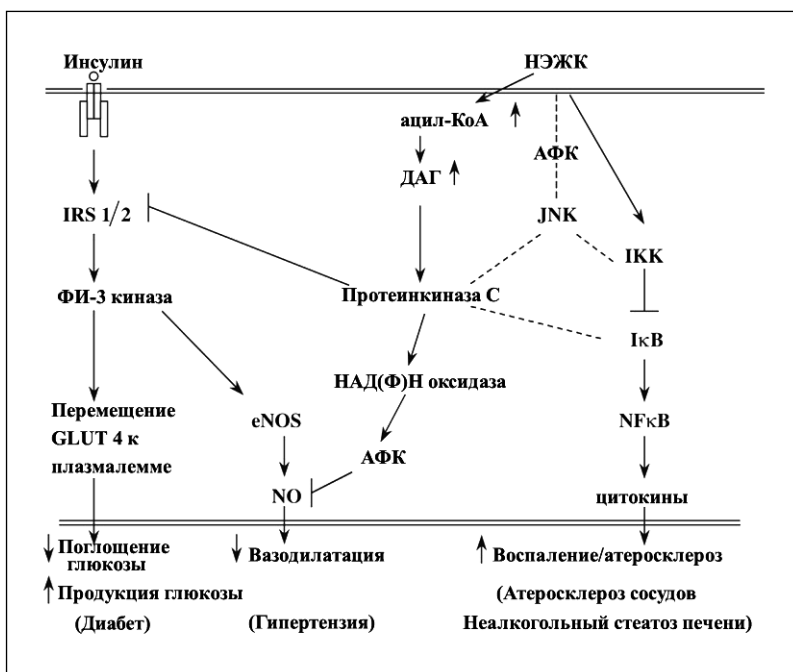
Важную роль при атеросклерозе и диабетической микроангиопатии играет экстрацеллюлярный матрикс интимы артерий, большая часть которого синтезируется гладкомышечными клетками артерий. Он является местом отложения и модификации апо-B-100-содержащих липопротеидов, играющих ключевую роль в инициации атерогенеза. Протеоглики экстрацеллюлярного матрикса связывают ЛПНП через специфические последовательности в апо-B-100, что ведет к задержке ЛПНП в стенке артерии [102].

При воздействии повышенных концентраций НЭЖК в крови синтез протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов экстрацеллюлярного матрикса увеличивается как за счет влияния НЭЖК на экспрессию соответствующих генов в гладкомышечных клетках артерий [103], так и за счет повышенного образования субстратов для их синтеза — уридин-дифосфат-N-ацетил-глюкозамина и уридин-дифосфат-N-ацетил-галактозамина [104].

In vitro при воздействии высоких концентраций НЭЖК наблюдается большая аффинность ЛПНП к протеогликанам экстрацеллюлярного матрикса [96], изменяется состав экстрацеллюлярного матрикса и увеличивается проницаемость эндотелиальной базальной мембраны [105], в результате чего увеличивается поток липопротеинов в интиму артерий [106].

Таким образом, при повышении концентрации НЭЖК в плазме наблюдается как ускоренное поступление в интиму ЛПНП, так и большее их связывание протеогликанами экстрацеллюлярного матрикса, синтез которых также увеличивается. Эти нарушения благоприятствуют развитию атеросклероза.

Рисунок 3. Влияние НЭЖК на внутриклеточную передачу сигнала: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний



Примечание: eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; GLUT 4 — транспортер глюкозы; IκB — ингибитор фактора транскрипции κB; IKK — киназа ингибитора фактора транскрипции κB; NFκB — ядерный фактор транскрипции κB; IRS 1/2 — субстрат инсулинового рецептора 1/2; NO — оксид азота; ДАГ — диацилглицерол; НЭЖК — неэтерифицированные жирные кислоты; ФИ-3 киназа — фосфатидилинозитол-3 киназа.

НЭЖК и гипертензия

В исследовании Paris Prospective Study было продемонстрировано, что высокая концентрация НЭЖК в плазме натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки (75 г глюкозы) является независимым фактором риска развития гипертензии [6]. У людей с повышенными концентрациями НЭЖК в плазме на фоне избыточной массы тела наблюдается повышенная α_1 -адренергическая сосудистая реактивность [107]. В эксперименте (после инфузии эмульсии липидов с гепарином или введении соматостатина) наблюдается повышение концентрации НЭЖК в плазме у здоровых добровольцев, не страдающих артериальной гипертензией, подъем артериального давления, повышение α_1 -адренергического тонуса в сосудах предплечья [108] и ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации [82].

Механизмы нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации при повышении концентрации НЭЖК в плазме рассмотрены в предыдущем разделе. Возможными механизмами усиления сосудистого тонуса при повышении концентрации НЭЖК в плазме могут быть следующие: 1) повышение чувствительности сосудистой сети к вазоконстрикторам [108]; 2) ингибирование Na^+/K^+ -АТФ-азы [109]; 3) снижение текучести мембран, нарушение трансмембранных ионных потоков [110], в том числе повышение плотности Ca^{2+} тока и изменение кинетики Ca^{2+} канала в мембране гладкомышечных клеток сосудов [111]; 4) влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов за счет непосредственной активации протеинкиназы С [97]; 5) увеличение образования арахидоновой кислоты за счет повышения эндогенного синтеза, что приводит к усиленному образованию простагландина- H_2 , который

вызывает вазоконстрикторную реакцию [112]; 6) активация симпатoadреналовой системы и/или гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы рефлекторно через рецепторы к НЭЖК в печени [113].

Ишемическая болезнь сердца

В проспективном исследовании Québec Cardiovascular Study было показано, что повышенные концентрации НЭЖК в плазме крови натощак связаны с повышенным риском ИБС [114]. При остро развившейся ишемии миокарда концентрация НЭЖК в плазме увеличивается независимо от наличия или отсутствия маркеров некроза миокарда (тропонин I) и может быть ранним предиктором ишемии миокарда [115]. Это может быть обусловлено тем, что в условиях ишемии увеличивается утилизация глюкозы за счет анаэробного гликолиза, а скорость аэробного окисления НЭЖК снижается. НЭЖК накапливаются внутри ишемизированных клеток, а концентрация их в плазме повышается [116]. Это приводит к активации процессов апоптоза в кардиомиоцитах [117], снижению аритмогенного порога кардиомиоцитов, а также снижению контрактильности миокарда, развитию диастолической дисфункции [118–119] и сердечной недостаточности [120].

Нарушения ритма и внезапная смерть

В группе пациентов, которым выполнялась коронарография, было выявлено, что повышенные концентрации НЭЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти [121]. Повышенные концентрации НЭЖК в плазме независимо связаны с общей и сердечно-сосудистой смертностью у людей с ангиографически подтвержденной ИБС [122].

При инфаркте миокарда наблюдается повышение концентрации НЭЖК в плазме, что коррелирует с частотой развития желудочковых аритмий и внезапной смерти [123–124]. Это, вероятно, связано с повышением липолиза под действием катехоламинов, а также снижением утилизации НЭЖК в условиях ишемии, что приводит к повышению их концентрации в плазме [125]. Высокие базальные концентрации НЭЖК в плазме связаны с большей частотой экстрасистол независимо от наличия ИБС [126]. В крупномасштабном исследовании Paris Prospective Study I было установлено, что высокие уровни НЭЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти среди мужчин среднего возраста, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний [127].

В основе аритмогенного действия повышенных концентраций НЭЖК в плазме могут лежать различные эффекты: 1) активация Ca^{2+} каналов и перегрузка клетки Ca^{2+} [128], что вызывает разобщение между клетками и поддерживает re-entry; 2) модулирование АТФ-зависимых K^+ каналов и активация АТФ-независимых K^+ каналов (арахидоновая кислота) [129], что способствует накоплению K^+ в межклеточном пространстве и укорочению длительности потенциала действия; 3) ингибирование Na^+/K^+ -АТФ-азы приводит к нарушению Na^+ , K^+ , and Ca^{2+} тока и повышению концентрации Na^+ и K^+ в клетке [109]; 4) влияние на процессы реполяризации в миокарде: увеличение длительности скорректированного интервала QT [130], что является фактором риска злокачественных аритмий и внезапной смерти; а также 5) непосредственная стимуляция симпатической активности автономной кардиальной нервной системы [131–132], вызывающая электрическую нестабильность в миокарде желудочков.

Заключение

Причины повышения концентрации НЭЖК в плазме не до конца ясны. Наиболее вероятно участие средовых факторов, а именно избыточного питания, что, наряду с малой физической активностью, ведет к развитию избыточной массы тела, накоплению жировых отложений и усилению липолиза. Это приводит к усиленному поступлению НЭЖК в кровоток и росту их концентрации в плазме. Не исключается также влияние генетических факторов и особенностей метаболизма, способствующих накоплению НЭЖК в плазме.

Повышение концентрации НЭЖК в плазме наблюдается практически при всех заболеваниях, составляющих метаболический синдром, причем на ранних этапах развития этих заболеваний, еще до появления отчетливой клинической картины. Возможно, повышенные концентрации НЭЖК и являются тем общим пусковым фактором и единым патогенетическим звеном, которое лежит в основе всех заболеваний, составляющих метаболический синдром. Однако рутинное использование НЭЖК в качестве диагностического инструмента ограничено в связи со значительной вариабельностью их концентрации в плазме, обусловленной различным характером питания, влиянием некоторых гормонов и так далее.

Экспериментальное снижение изначально высоких концентраций НЭЖК в плазме приводит к значительному уменьшению их неблагоприятных эффектов. Долгосрочная коррекция повышенных концентраций НЭЖК в плазме, по-видимому, будет способствовать снижению риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Несомненно, основными немедикаментозными способами коррекции НЭЖК в плазме должны быть диета и физические упражнения. Среди медикаментозных средств, которые могут использоваться для длительной коррекции НЭЖК в плазме, стоит упомянуть тиазолидиндионы и фибраты [133], механизм действия которых сопряжен с активацией окисления жиров. Однако эффект от этих препаратов невелик [134–135], а безопасность тиазолидиндионов сомнительна [136]. Таким образом, достаточно эффективного способа долгосрочной коррекции повышенных концентраций НЭЖК в плазме в настоящее время не существует. Новые способы медикаментозной коррекции повышенных концентраций НЭЖК в плазме находятся в стадии разработки.

Итак, повышенные концентрации НЭЖК в плазме могут рассматриваться, с одной стороны, как маркер «неблагополучия», ранний фактор риска, с другой стороны, как часть патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому могут быть мишенью для терапевтического воздействия.

Литература

1. Carlsson M., Wessman Y., Almgren P. et al. High levels of non-esterified fatty acids are associated with increased familial risk of cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 6. — P. 1588–1594.
2. Taniguchi A., Sakai M., Teramura S. et al. Serum nonesterified fatty acids are related with carotid atherosclerotic plaque in nonobese nonhypertensive Japanese type 2 diabetic patients (Letter) // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, № 8. — P. 1505–1507.
3. Kurien V.A., Oliver M.F. Free fatty acids during acute myocardial infarction // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1971. — Vol. 13, № 4. — P. 361–337.
4. Reaven G.M., Hollenbeck C., Jeng C.-Y. et al. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 hours in patients with NIDDM // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37, № 8. — P. 1020–1024.
5. Boden G. Obesity and free fatty acids (FFA) // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. 635–646.
6. Fagot-Campagna A., Balkau B., Simon D. et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study // *Int. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 27, № 5. — P. 808–813.
7. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2007. — Vol. 10, № 2. — P. 142–148.
8. Yli-Jama P., Meyer H.E., Ringstad J., Pedersen J.I. Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study // *J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 251, № 1. — P. 19–28.
9. Van der Vusse G. J. Albumin as fatty acid transporter // *Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 300–307.
10. Spector A. A. Plasma lipid transport // *J. Clin. Physiol. Biochem.* — 1984. — Vol. 2, № 2–3. — P. 123–134.
11. Hirsch D., Stahl A., Lodish H.F. A family of fatty acid transporters conserved from mycobacterium to man // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95, № 15. — P. 8625–8629.
12. Kampf J.P., Kleinfeld A.M. Is membrane transport of FFA mediated by lipid, protein, or both? // *Physiology (Bethesda).* — 2007. — Vol. 22, № 1. — P. 7–14.
13. Veerkamp J.H. Fatty acid transport and fatty acid-binding proteins // *Proc. Nutr. Soc.* — 1995. — Vol. 54, № 1. — P. 23–37.
14. Hamilton J. A. Fatty acid transport: difficult or easy // *J. Lipid Res.* — 1998. — Vol. 39, № 3. — P. 467–481.

15. Hron W.T., Menahan L.A. A sensitive method for the determination of free fatty acids in plasma // *J. Lipid Res.* — 1981. — Vol. 22, № 2. — P. 377–381.
16. Tserng K.Y., Kliegman R.M., Miettinen E.L. et al. A rapid, simple, and sensitive procedure for the determination of free fatty acids in plasma using glass capillary column gas-liquid chromatography // *J. Lipid Res.* — 1981. — Vol. 22, № 5. — P. 852–858.
17. Püttmann M., Krug H., von Ochsenstein E. et al. Fast HPLC determination of serum free fatty acids in the picomole range // *Clin. Chem.* — 1993. — Vol. 39, № 5. — P. 825–832.
18. Hernández-Pérez J.M., Cabré E., Fluvà L., Motos A. et al. Improved method for gas chromatographic-mass spectrometric analysis of 1-(13)C-labeled long-chain fatty acids in plasma samples // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48, № 6, Pt. 1. — P. 906–912.
19. Naslund B.M., Bernstrom K., Lundin A., Arner P. Free fatty acid determination by peroxidase catalysed luminol chemiluminescence // *J. Biolumin. Chemilumin.* — 1989. — Vol. 3, № 3. — P. 115–124.
20. Hosaka K., Kikuchi T., Mitsuhide N., Kawaguchi A. A new colorimetric method for the determination of free fatty acids with acyl-CoA synthetase and acyl-CoA oxidase // *J. Biochem.* — 1981. — Vol. 89, № 6. — P. 1799–1803.
21. Gerich J., Haymond M. A microfluorometric method for the determination of free fatty acids in plasma // *J. Lipid Res.* — 1983. — Vol. 24, № 1. — P. 96–99.
22. Kiziltunc A., Akçay F. An enzymatic method for the determination of free fatty acids in serum/plasma // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 1998. — Vol. 36, № 2. — P. 83–86.
23. Miles J.M., Ellman M.G., McClean K.L. et al. Validation of a new method for determination of free fatty acid turnover // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 252, № 3, Pt. 1. — P. E431–E438.
24. Patterson B.W., Zhao G., Elias N. et al. Validation of a new procedure to determine plasma fatty acid concentration and isotopic enrichment // *J. Lipid Res.* — 1999. — Vol. 40, № 11. — P. 2118–2124.
25. Richieri G.V., Ogata R.T., Kleinfeld A.M. A fluorescently labeled intestinal fatty acid binding protein. Interactions with fatty acids and its use in monitoring free fatty acids // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267, № 33. — P. 23495–23501.
26. Richieri G.V., Ogata R.T., Kleinfeld A.M. The measurement of free fatty acid concentration with the fluorescent probe ADIFAB: a practical guide for the use of the ADIFAB probe // *Mol. Cell Biochem.* — 1999. — Vol. 192, № 1–2. — P. 87–94.
27. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2006. — 542 с.
28. Evans D.J., Murray R., Kissebah A.H. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin mediated glucose disposal and insulin binding: effects of obesity and body fat topography // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74, № 4. — P. 1515–1525.
29. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, № 4. — P. 683–689.
30. Casassus P., Fontbonne A., Thibault N. et al. Upper-body fat distribution: a hyperinsulinemia-independent predictor of coronary heart disease mortality: the Paris Prospective Study // *Arterioscler. Thromb.* — 1992. — Vol. 12, № 12. — P. 1387–1392.
31. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1983. — Vol. 67, № 5. — P. 968–977.
32. McGill H.C.Jr., McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 23. — P. 2712–2718.
33. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, № 5. — P. 305–313.
34. Mittelman S.D., van Citters G.W., Kirkman E.L., Bergman R.N. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, № 3. — P. 755–761.
35. Hoffstedt J., Wahrenberg H., Thörne A., Lönnqvist F. The metabolic syndrome is related to beta 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39, № 7. — P. 838–844.
36. Jensen M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 11 (Suppl. 1). — P. s57–s63.
37. Nielsen S., Guo Z., Johnson C.M. et al. Splanchnic lipolysis in human obesity // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113, № 11. — P. 1582–1588.
38. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 135, № 6. — P. 447–459.
39. Lewis G. F., Uffelman K.D., Szeto L.W. et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95, № 1. — P. 158–166.
40. Olsson U., Egnell A.-C., Rodríguez Lee M. et al. Changes in matrix proteoglycans induced by insulin and fatty acids in hepatic cells may contribute to dyslipidemia of insulin resistance // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50, № 9. — P. 2126–2132.
41. Duez H., Lamarche B., Valero R. et al. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2369–2376.
42. Murakami T., Michelagnoli S., Longhi R. et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15, № 11. — P. 1819–1828.
43. Brinton E.A., Eisenberg S., Breslow J.L. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87, № 2. — P. 536–544.
44. Sniderman A., Thomas D., Marpole D. et al. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed // *J. Clin. Invest.* — 1978. — Vol. 61, № 4. — P. 867–873.
45. Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants // *Arterioscler. Thromb.* — 1992. — Vol. 12, № 1. — P. 6–18.
46. Wilding J.P. The importance of free fatty acids in the development of type 2 diabetes // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24, № 9. — P. 934–945.
47. Charles M.A., Eschwege N., Thibault N. et al. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40, № 9. — P. 1101–1106.
48. Pankow J.S., Duncan B.B., Schmidt M.I. et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 77–82.
49. Paolisso G., Tataranni P.A., Foley J.E. et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM // *Diabetologia.* — 1995. — Vol. 38, № 10. — P. 1213–1217.
50. Dresner A., Laurent D., Marcucci M. et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103, № 2. — P. 253–259.
51. Boden G., Chen X., Ruiz J. et al. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93, № 6. — P. 2438–2446.
52. Roden M., Price T.B., Perseghin G. et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97, № 12. — P. 2859–2865.
53. Steinberg H.O., Baron A.D. Vascular function, insulin resistance and fatty acids // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, № 5. — P. 623–634.
54. Kashyap S., Belfort R., Gastadelli A. et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 10. — P. 2461–74.
55. Bajaj M., Suraamornkul S., Romanelli A. et al. Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-coAs and insulin action in type 2 diabetic patients // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54, № 11. — P. 3148–3153.
56. Randle P.J., Garland P.B., Newsholme E.A., Hales C.N. The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1965. — Vol. 131, № 1. — P. 324–333.
57. Griffin M.E., Marcucci M.J., Cline G.W. et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48, № 6. — P. 1270–1274.
58. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106, № 2. — P. 171–176.
59. Cline G.W., Petersen K.F., Krssak M. et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen

- synthesis in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341, № 4. — P. 240–246.
60. Yu C., Chen Y., Cline G.W. et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 52. — P. 50230–50236.
61. Bhattacharya S., Dey D., Roy S.S. Molecular mechanism of insulin resistance // *J. Biosci.* — 2007. — Vol. 32, № 2. — P. 405–413.
62. Abbasi F., McLaughlin T., Lamendola C., Reaven G.M. The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 3. — P. 1251–1254.
63. Crespin S.R., Greenough W.B., Steinberg D. Stimulation of insulin secretion by long-chain free fatty acids // *J. Clin. Invest.* — 1973. — Vol. 52, № 8. — P. 1979–1984.
64. Boden G. Free fatty acids and insulin secretion in humans // *Curr. Diab. Rep.* — 2005. — Vol. 5, № 3. — P. 167–70.
65. Lee Y., Hirose H., Ohneda M. et al. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91, № 23. — P. 10878–10882.
66. Unger R.H., Zhou Y-T. Lipotoxicity of β -cells in obesity and other causes of fatty acid spillover // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50 (Suppl. 1). — P. S118–S1121.
67. Maedler K., Spinas G.A., Dwyer D. et al. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on β -cell turnover and function // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50, № 1. — P. 69–76.
68. de Vries J.E., Vork M.M., Roemen T.H. et al. Saturated but not mono-unsaturated fatty acids induce apoptotic cell death in neonatal rat ventricular myocytes // *J. Lipid Res.* — 1997. — Vol. 38, № 7. — P. 1384–1394.
69. Lupi R., Dotta F., Marselli L. et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, № 5. — P. 1437–1442.
70. Shimabukuro M., Zhou Y-T., Levi M., Unger R.H. Fatty acid induced β cell apoptosis. A link between obesity and diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95, № 5. — P. 2498–2502.
71. Lin K.T., Xue J.Y., Nomen M. et al. Peroxynitrite-induced apoptosis in HL-60 cells // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 28. — P. 16487–16490.
72. Shimabukuro M., Ohneda M., Lee Y., Unger R.H. Role of nitric oxide in obesity-induced β -cell disease // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 2. — P. 290–295.
73. Boden G., Chen X., Capulong E., Mozzoli M. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50, № 4. — P. 810–816.
74. Muniyappa R., Iantorno M., Quon M.J. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. 685.
75. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 27. — P. 2002–2012.
76. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1987. — Vol. 148, № 3. — P. 1482–1489.
77. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88, № 11. — P. 4651–4655.
78. Sarkar R., Meinberg E.G., Stanley J.C. et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 78, № 2. — P. 225–230.
79. Cook S., Hugli O., Egli M. et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice // *Swiss Med. Wkly.* — 2003. — Vol. 133, № 25–26. — P. 360–363.
80. Montagnani M., Ravichandran L.V., Chen H. et al. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16, № 8. — P. 1931–1942.
81. Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 6. — P. 676–681.
82. Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R. et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 5. — P. 1230–1239.
83. Lind L., Fugmann A., Branth S. et al. The impairment in endothelial function induced by non-esterified fatty acids can be reversed by insulin // *Clin. Sci. (Lond).* — 2000. — Vol. 99, № 3. — P. 169–174.
84. Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88, № 6. — P. 2510–2516.
85. Steinberg H.O., Paradisi G., Hook G. et al. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, № 7. — P. 1231–1238.
86. Symons J.D., McMillin S.L., Riehle C. et al. Contribution of insulin and akt1 signaling to endothelial nitric oxide synthase in the regulation of endothelial function and blood pressure // *Circ. Res.* — 2009. — Vol. 104, № 9. — P. 1085–1094.
87. Xiao-Yun X., Zhuo-Xiong C., Min-Xiang L. Ceramide mediates inhibition of the AKT/eNOS signaling pathway by palmitate in human vascular endothelial cells // *Med. Sci. Monit.* — 2009. — Vol. 15, № 9. — P. BR254–BR261.
88. Ferrannini E., Barrett E.J., Bevilacqua S. et al. Effect of free fatty acids on blood amino acid levels in human // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250, № 6, Pt. 1. — P. E686–E694.
89. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, № 11. — P. 1939–1945.
90. Chinen I., Shimabukuro M., Yamakawa K. et al. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148, № 1. — P. 160–165.
91. Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 12. — P. 2882–2887.
92. Toborek M., Hennig B. Fatty acid-mediated effects on the glutathione redox cycle in cultured endothelial cells // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 59, № 1. — P. 60–65.
93. Staiger H., Staiger K., Stefan N. et al. Palmitate-induced interleukin-6 expression in human coronary artery endothelial cells // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, № 12. — P. 3209–3216.
94. Bates E. J., Ferrante A., Smithers L. et al. Effect of fatty-acid structure on neutrophil adhesion, degranulation and damage to endothelial cells // *Atherosclerosis.* — 1995. — Vol. 116, № 2. — P. 247–259.
95. Young V. M., Toborek M., Yang F. et al. Effect of linoleic acid on endothelial cell inflammatory mediators // *Metabolism.* — 1998. — Vol. 47, № 5. — P. 566–572.
96. Graf K., Xi X.P., Yang D. et al. Mitogen-activated protein kinase activation is involved in platelet-derived growth factor-directed migration by vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 29, № 1, Pt. 2. — P. 334–339.
97. Lu G., Morinelli T.A., Meier K.A. et al. Oleic acid-induced mitogenic signaling in vascular smooth muscle cells: a role for protein kinase C // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 79, № 3. — P. 611–619.
98. Su J., Tian H., Liu R., Liang J. Inhibitive effects of glucose and free fatty acids on proliferation of human vascular endothelial cells in vitro // *Chin. Med. J.* — 2002. — Vol. 115, № 10. — P. 1486–1490.
99. Artwohl M., Roden M., Waldhausl W. et al. Free fatty acids trigger apoptosis and inhibit cell cycle progression in human vascular endothelial cells // *FASEB J.* — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 146–148.
100. Staiger K., Staiger H., Weigert C. et al. Saturated, but not unsaturated, fatty acids induce apoptosis of human coronary artery endothelial cells via nuclear factor- κ B activation // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, № 11. — P. 3121–3126.
101. Endresen M.J., Tosti E., Heimli H. et al. Effects of free fatty acids found increased in women who develop pre-eclampsia on the ability of endothelial cells to produce prostacyclin, cGMP and inhibit platelet aggregation // *Scand. J. Lab. Invest.* — 1994. — Vol. 54, № 7. — P. 549–557.
102. Hurt-Camejo E., Olsson U., Wiklund O. et al. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17, № 6. — P. 1011–1017.
103. Olsson U., Bondjers G., Camejo G. Fatty acids modulate the composition of extracellular matrix in cultured human arterial smooth muscle

cells by altering the expression of genes for proteoglycan core proteins // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, № 3. — P. 616–622.

104. Hawkins M., Barzilai N., Liu R. et al. Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, № 9. — P. 2173–2182.

105. Ramasamy S., Boissenault G.A., Lipke D.W., Hennig B. Proteoglycans and endothelial barrier function: effect of linoleic acid exposure to porcine pulmonary endothelial cells // *Atherosclerosis*. — 1993. — Vol. 103, № 2. — P. 279–290.

106. Hennig B., Shasby D.M., Spector A.A. Exposure to fatty acid increases human low density lipoprotein transfer across cultured endothelial monolayers // *Circ. Res.* — 1985. — Vol. 57, № 5. — P. 776–80.

107. Egan B.M., Shork N.J., Weder A.B. Regional hemodynamic abnormalities in overweight men: focus on — adrenergic vascular responses // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 6, Pt. 1. — P. 428–434.

108. Hastrup A., Stepniakowski K., Goodfriend T., Egan B. Intralipid enhances alpha 1-adrenergic receptor mediated pressor sensitivity // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 32, № 4. — P. 693–698.

109. Kelly R.A., O'Hara D.S., Mith W.E., Smith T.W. Identification of Na-K-ATPase inhibitors in human plasma as non-esterified fatty acids and lysophospholipids // *J. Biol. Chem.* — 1986. — Vol. 261, № 25. — P. 11704–11711.

110. Ordway R.W., Singer J.J., Walsh J.V.J. Direct regulation of ion channels by fatty acids // *Trends Neurosci.* — 1991. — Vol. 14, № 3. — P. 96–100.

111. Wilde D.W., Massey K.D., Walker G.K. et al. High-fat diet elevates blood pressure and cerebrovascular muscle Ca²⁺ current // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35, № 3. — P. 832–837.

112. Adam O., Wolfram G., Zollner N. Prostaglandin formation in man during intake of different amount of linoleic acid in formula diets // *Ann. Nutr. Metab.* — 1982. — Vol. 26, № 5. — P. 315–323.

113. Grekin R.J., Vollmer A.P., Sider R.S. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26, № 1. — P. 193–198.

114. Pirro M., Maurige P., Tchernof A. et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 160, № 2. — P. 377–378.

115. Apple F.S. et al. Unbound free fatty acid concentrations are increased in cardiac ischemia // *Clin. Proteomics*. — 2004. — Vol. 1, № 1. — P. 41–44.

116. Aras O., Dilsizian V. Targeting ischemic memory // *Curr. Opin. Biotechnol.* — 2007. — Vol. 18, № 1. — P. 46–51.

117. Fang K.-M., Lee A.-S., Su M.-J. Free fatty acids act as endogenous ionophores, resulting in Na⁺ and Ca²⁺ influx and myocyte apoptosis // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 78, № 3. — P. 533–545.

118. Leichman J.G., Aguilar D., King T. M. et al. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 84, № 2. — P. 336–333.

119. Hendrickson S.C., St Louis J.D., Abdel-aleem S. Free fatty acid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion // *Mol. Cell Biochem.* — 1997. — Vol. 166, № 1–2. — P. 85–94.

120. Yamagishi K., Nettleton J.A., Folsom A.R., and ARIC Study Investigators. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156, № 5. — P. 965–974.

121. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B. et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6,85-year follow-up of 1335 patients after coronary angiography // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 22. — P. 2763–2769.

122. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B. et al. Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 7. — P. 2542–2547.

123. Tansey M.J., Opie L.H. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1983. — Vol. 2, № 8347. — P. 419–422.

124. Oliver M.F. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial ischemia: control of free fatty acids // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 6, № 3. — P. 213–7.

125. Oliver M.F. Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis // *QJM*. — 2006. — Vol. 99, № 10. — P. 701–709.

126. Paolisso G., Gualdiro P., Manzella D. et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, № 7. — P. 932–937.

127. Jouven X., Charles M.A., Desnos M., Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 7. — P. 756–761.

128. Huang J.M., Xian H., Bacaner M. Long chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1992. — Vol. 89, № 14. — P. 6452–6456.

129. Kim D., Duff R.A. Regulation of K⁺ channels in cardiac myocytes by free fatty acids // *Circ. Res.* — 1990. — Vol. 67, № 4. — P. 1040–1046.

130. Marfella R., De Angelis L., Nappo F. et al. Elevated plasma fatty acid concentrations prolong cardiac repolarization in healthy subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, № 1. — P. 27–30.

131. Paolisso G., Manzella D., Rizzo M.R. et al. Elevated plasma free fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72, № 3. — P. 723–730.

132. Manzella D., Barbieri M., Rizzo M.R. et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 6. — P. 2769–2774.

133. Staels B., Fruchart J.-C. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2460–2470.

134. Ghazzi M.N., Perez J.E., Antonucci T.K. et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM: the Troglitazone Study Group // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, № 3. — P. 433–439.

135. Maggs D.G., Buchanan T.A., Burant C.F. et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128, № 3. — P. 176–185.

136. Boden G., Zhang M. Recent findings concerning thiazolidinediones in the treatment of diabetes // *Expert Opin. Investig. Drugs*. — 2006. — Vol. 15, № 3. — P. 243–250.