Воспаление жировой ткани. Часть 6. Действие медикаментозных средств

Проф. В.Я. ШВАРЦ

Inflammation of adipose tissue (Part 6). The effects of medicamental preparations

V.YA. SHVARTS

Бад Колберг, Германия

Представлены данные о влиянии салицилатов, препаратов, использующихся при ожирении, препаратов для лечения сахарного диабета, артериальной гипертонии, а также атеросклероза на функциональное состояние жировой ткани и воспалительный процесс в ней. Многие из них обладают противовоспалительным действием, причем реализующимся различными путями. Пока нет медикаментозных средств лечения воспаления жировой ткани. Однако противовоспалительное действие ряда препаратов может учитываться при лечении различных заболеваний с сопутствующим ожирением и подозрением на воспаление жировой ткани.

Ключевые слова: салицилаты, метформин, глитазоны, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, статины, фибраты, сартаны, β-адреноблокаторы.

This review is focused on the influence of salicylates as well as preparations used for the treatment of obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, and atherosclerosis on the functional state of the adipose tissue and the inflammatory processes affecting it. Many of these medicines show the anti-inflammatory activity mediated through a variety of mechanisms. There is thus far no medicamental preparations for the specific treatment of adipose tissue inflammation. Nevertheless, the anti-inflammatory action of certain drugs should be taken into consideration when they are prescribed for the treatment of clinical conditions with concomitant obesity and suspicion of inflammation of the adipose tissue.

Key words: salicylates, metformin, glitazones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, statins, fibrates, sartanes, beta-adrenoblockers.

Ожирение сопровождается воспалительной реакцией жировой ткани (ЖТ); эта реакция характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и метаболизма в ЖТ, а также накоплением в крови таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, уровень которых отражает выраженность процесса [1]. Интерес к воспалению жировой ткани (ВЖТ) в первую очередь обоснован тем, что оно имеет важное патогенетическое значение для прогрессирования ожирения, развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа (СД2), атеросклероза, а также играет роль при артериальной гипертонии, бронхиальной астме, некоторых формах злокачественных новообразований [2, 3]. Если на начальных этапах изучения этой проблемы большее внимание уделялось морфологическим изменениям ЖТ, то в последние годы пристальное внимание привлекают функциональные следствия, которые ответственны за развитие метаболических нарушений и различных заболеваний. Появилась и соответствующая терминология, описывающая изменения при ВЖТ. В частности, исследователи используют понятие «дисфункция жировой ткани» [4]. Ранее нами было обосновано представление о том, что ЖТ можно рассматривать как орган эндокринной [5] и иммунной системы [6].

Роль ВЖТ в развитии наиболее значимых заболеваний объясняет интерес к проблеме терапевтического воздействия на него. Убедительно продемонстрировано, что снижение массы тела и массы ЖТ независимо от метода достижения этого эффекта приводит к уменьшению ВЖТ. Одновременно уменьшаются выраженность атеросклероза, СД2 и др. заболеваний. Однако остается неясным, какое место в этом положительном эффекте занимает уменьшение ВЖТ. Играет ли этот эффект каузальную роль или является лишь сопуствующим снижению массы тела проявлением, остается неясным.

В настоящем обзоре представлены данные о влиянии различных медикаментозных средств на проявления ВЖТ, в первую очередь препаратов, широко использующихся для лечения его последствий — атеросклероза, СД2, артериальной гипертонии. Эти данные получены в исследованиях, как правило, не преследовавших цель — изучить влияние медикаментозных препаратов на ВЖТ, что затрудняет анализ и особенно сопоставление эффективности действия различных средств.

© В.Я. Шварц, 2012

e-mail: akupunktschwarz@t-online.de

Противовоспалительные препараты

Гипогликемическое действие салицилатов известно уже с 1876 г., когда было показано, что прием салицилата натрия обслабляет симптомы сахарного диабета. Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты у больных СД2 снижали гликемию натощак и ее прирост в ответ на пероральную нагрузку глюкозой. Ацетилсалициловая кислота в дозе 3 г в день при СД2 повышала секрецию инсулина [7]. При СД2 салицилаты в дозе 3 и 4,5 г улучшали чувствительность к инсулину в условиях эугликемического-гиперинсулинемического клемпа, снижали уровень свободных жирных кислот, гликемию натощак и после нагрузки, повышали секрецию адипонектина на 35—45%, не меняя массу тела [8]. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (100 и 300 мг) при приеме в течение 6 нед больными СД2 на влияли на гипогликемию и не меняли уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и СРБ [9]. Предполагается, что салицилаты тормозят ВЖТ. Морфологические исследования, подтверждающие эту гипотезу, пока не проводились.

Улучшение функционального состояния ЖТ связывается с угнетением ингибирования циклооксигеназы 2 (COX2). Подавляя IKKβ (Inhibitor of kappa B kinase β) , салицилаты угнетают фосфорилирование IκB (ингибитора нуклеарного фактора транскрипции NF-κB) и тем самым препятствуют его уменьшению транслокации в ядро клетки, что подавляет продукцию провоспалительных цитокинов. Имеются также данные, что салицилаты взаимодействуют с PPAR-γ, играющим важную роль в дифференцировке адипоцитов, их функции, а также в определении соотношения подкожного и висцерального жира. Салицилаты повышают продукцию PPAR-γ, активируют транслокацию этого фактора из цитоплазмы в ядро, обеспечивая рекрутирование коактиваторов и стимулицию PPAR генов в эпителиальных клетках, что способствует уменьшению выраженности воспалительного процеса [10]. Наконец, повышение секреции адипонектина при приеме салицилатов [8] также может быть одним из путей реализации их противовоспалительного действия в ЖТ [11].

Примечательно, что ингибиторы провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, как и салицилаты, улучшают функциональное состояние ЖТ. Отсюда следует перспективность использования препаратов с прямым противовоспалительным действием для лечения ВЖТ. Однако необходимость применения высоких доз и связанная с этим высокая частота побочных эффектов препятствуют использованию этих препаратов в клинической практике. Новая группа препаратов, неацитилированные салицилаты, имеют меньше побочных эффектов, но сохраняют способность ингибировать NF-κB путем прямого подавления IKKβ. Начаты исследования этих противовоспалительных препаратов при СД2.

Препараты, используемые для лечения ожирения

Орлистат

Действие орлистата основано на угнетении активности кишечной липазы, что ведет к уменьшению всасывания жиров после приема пищи. Метаанализ 16 исследований, включавших 10 630 человек с ожирением при наблюдении от 1 года до 4 лет, показал, что орлистат приводит к снижению массы тела в среднем на 2,9 кг; 5% массы тела потеряли 21% больных, 10 — 12% больных; частота СД2 уменьшилась с 9 до 6,2% [12]. При приеме 120 мг орлистата 3 раза в день в сочетании с диетой уровень лептина и адипонектина в крови не менялся, а уровень резистина снижался на 36%, спустя 6 мес лечения. Если орлистат сочетался с ограничением калорий (до 600 ккал в день), то масса тела снижалась на 14—24%, содержание жира в организме — на 21%, уменьшались концентрации лептина, СРБ, ИЛ-6, ФНО-α и резистина, тогда как уровень адипонектина возрастает, что указывает на улучшение функционального состояния ЖТ [13]. Хотя прямых рандомизированных сравнений клинического эффекта орлистата с другими препаратами не проводилось, полученные рузультаты позволяют полагать, что действие орлистата относительно слабее и проявляется лишь при комбинировании препарата и ограничения количества жиров в пище.

Сибутрамин

Сибутрамин — высокоселективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в нервных окончаниях. Сибутрамин влияет на усвоение энергетических субстанций и в меньшей степени — на расход энергии. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований показал, что сибутрамин снижает массу тела в среднем на 4,2 кг. Однако он повышал систолическое давление на 1,7 мм рт.ст. и частоту пульса на 4,5 уд/мин. Другими частыми (7—20%) неблагоприятными последствиями были сухость во рту, бессоница и тошнота. Сочетание диеты (500—600 ккал в день) и сибутрамина (10—15 мг в день) снижали массу тела на 5—7%, при этом уровень ФНО-α, ИЛ-6, резистина, лептина и СРБ снижался. Сибутрамин повышал уровни адипонектина и ИЛ-10. Снижение массы тела на 7% и уменьшение содержание жира в организме на 14% под действием сибутрамина сочеталось со снижением инсулина и повышением уровня адипонектина [14]. Преимущественное действие сибутрамина на висцеральный жир объясняет его выраженное влияние на адипокины и цитокины и улучшение функционального состояния ЖТ. Однако недавно показано, что применение сибутрамина повышает риск инфаркта миокарда и инсульта у лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ) [15]. С октября 2010 г. сибутрамин запрещен к применению.

Ингибиторы каннабиноид-1 рецепторов эндоканнабиноидной системы

Наиболее исследованным препаратом этой группы является римонабант, детально описанный нами ранее [16]. Римонабант подавляет чрезмерную активность эндоканнабиноидной системы (ЭКС) и таким путем уменьшает массу тела и метаболические факторы риска. Существенно, что ВЖТ активирует ЭКС. Оказалось, что при ожирении степень активации ЭКС строго коррелирует с увеличением концентрации в висцеральном жире ФНО-α и уменьшением экспрессии адипонектина. При лечении римонабантом снижаются гипертриглицеридемия, гипергликемия, инсулинрезистентность, повышается уровень ЛПВП. Препарат оказывает противовоспалительное действие: снижает уровень СРБ, ФНО-α в крови, повышает секрецию адипонектина. Хотя римонабант в силу неврологических побочных эффектов (депрессия, суицид, страх, агрессивность) изъят из обращения в 2008 г., исследование других ингибиторов каннабиноид-1 рецепторов продолжается.

Противодиабетические препараты

Метформин

Метформин снижает гликемию натощак и после нагрузки, уменьшает инсулинрезистентность и частоту осложнений СД2. Наряду с этим метформин обладает противовоспалительным действием. Противовоспалительный эффект метформина не зависит от его влияния на гипергликемию. У лиц с инсулинрезистентностью при умеренной выраженности метаболического синдрома 16-недельное лечение метформином снижало уровень СРБ и ИЛ-6, но не ФНО-α [17]. У женщин с синдромом поликистозных яичников, часто сочетающимся с СД2, применение метформина (6 мес, 850 мг 2 раза в день) снижало уровень лейкоцитов и СРБ и васпина, но повышало уровень оментина. При СД2, сочетающимся с ожирением, 12-недельное лечение метформином снижало уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и эндотелиального фактора роста независимо от динамики индекса массы тела и метаболизма углеводов.

В эксперименте метформин дозозависимо угнетает активацию фактора транскрипции NF-κB, активность IKKβ-киназы и экспресию адгезивных молекул МСР-1, индуцированную ФНО-α. В этой же серии исследований наблюдалась активация цАМФ-зависимой протеинкиназы, играющей центральную роль в регуляции энергетического гомеостаза и метаболического стресса и реализующей свое действие путем угнетения NF-κB [18]. Метформин угнетает процессы липолиза в адипоцитах через цАМФ-зависимую протеинкиназу, что ведет к снижению уровня жирных кислот в крови, отражая улучшение функционального состояния ЖТ.

Уменьшение оксидативного стресса под влиянием метформина проявляется снижением уровня окисленных протеинов и липидов [18], а также ингибированием протеинкиназы-С и никотинамид-динуклеотидфосфат-оксидазы [19]. Совокупность этих эффектов объясняют уменьшением эндотелиальной дисфункции и торможением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В клинике под влиянием метформина наблюдается уменьшение кардиоваскулярных осложнений. Все это позволяет заключить, что метформин, имеющий важное значение в лечении СД2, угнетает ВЖТ.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Тиазолидиндионы (розиглитазон и пиоглитазон) — высокоэффективные антидиабетические препараты, синтетические лиганды PPAR-факторов транскрипции, действующие с участием ядерных рецепторов. Терапевтический эффект глитазонов реализуется путем связывания с PPAR-γ ядра клетки и активации этого рецептора. В результате повышается экспрессия рецепторов инсулина на клеточной мембране и число транспортеров глюкозы ГЛУТ4, что уменьшает инсулинорезистентность и повышает усвоение глюкозы периферическими тканями; продукция глюкозы в печени уменьшается. Розиглитазон — селективный агонист PPAR-γ, а пиоглитазон действует на PPAR-γ и -α, что определяет различное действие этих препаратов на метаболизм.

Тиазолидиндионы могут непосредственно повышать чувствительность ЖТ к инсулину и являются важнейшим фактором дифференцировки адипоцитов. Вследствие активации PPAR-γ они увеличивают массу висцерального жира. Агонисты PPAR-γ также стимулируют усвоение свободных жирных кислот (СЖК) и их отложение в жировых клетках, тем самым защищая печень и мышцы от токсического действия высоких концентраций жирных кислот, ведущего к инсулинрезистентности. Глитазоны снижают уровень циркулирующих СЖК. Агонисты PPAR-γ могут и опосредованно влиять на инсулинрезистентность путем изменения продукции адипокинов. Пиоглитазон повышает продукцию высокомолекулярного адипонектина и снижает уровень ФНО-α и ретинолсвязывающего протеина-4 (RBP-4) у больных СД2. Влияние пиоглитазона на уровень адипонектина существенно зависит от исходного содержания последнего. Розиглитазон повышает уровень лептина вследствие увеличения количества висцерального жира, снижает секрецию PAI-1(Plasminogen activator inhibitor-1) и повышает уровень адипонектина.

PPAR-γ преимущественно локализуются в скелетной мускулатуре, жировых и печеночных клетках. Они представлены также в эндотелиальных клетках, макрофагах и других иммуноцитах. Глитазоны угне-

тают пролиферацию и миграцию этих клеток, подавляют экспрессию цитокинов и NF-ϰB, что определяет противовоспалительное действие этих препаратов [20]. Глитазоны тормозят клеточные эффекты ФНО-α и снижают уровень свободных радикалов кислорода. Глитазоны проявляют противовоспалительное действие и без участия PPAR-γ, активируя рецепторы глюкокортикоидов [21]. Совокупность имеющихся клинических и экспериментальных данных свидетельствует о положительном влиянии глитазонов на ВЖТ.

Оба тиазолидиндиона повышают массу тела на 3—4 кг, вероятно, за счет ретенции жидкости, что увеличивает риск сердечной недостаточности. Лечение розаглитазоном сочетается с повышенным риском развития инфаркта миокарда, что привело к изъятию его из обращения в 2010 г. С другой стороны, агонист PPAR-γ и -α (пиоглитазон) не только снижает гликемию, но и улучшает липидный профиль, т.е., возможно, уменьшает сосудистые факторы риска.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — относительно новая группа медикаментозных средств, снижающих гипергликемию за счет активации секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Механизм действия и терапевтическая эффективность ингибиторов ДПП-4 описана нами ранее [22]. Сведения об их влиянии на ВЖТ весьма скудны и противоречивы. Ингибиторы ДПП-4 уменьшали воспалительную реакцию в жировой ткани и гепатоз, индуцированные перееданием [23]. На модели сахарного диабета у крыс продемонстрировано снижение уровня высокочувствительного СРБ и ИЛ-1β под действием ситаглиптина, а таже уменьшении перекисного окисления жиров и артериальной гипертонии [24]. Однако уровень ФНО-α повышался, а секреция адипонектина не изменялась. Примечательно, что ингибиторы ДПП-4 способны блокировать действие липополисахаридов на клетки иммунной системы и таким путем реализовывать противовоспалительное действие [25].

Производные сульфонилмочевины

При непосредственном сравнении метформина и глибенкламида последний меньше снижал уровень СРБ. Лечение глитазоном и фенофибратом (в течение 8 мес) повышало содержание адипонектина в крови и снижало секрецию резистина, тогда как в группе у больных, получавших глибенкламид в комбинации с аторвастатином, изменение секреции этих адипокинов практически отсутствовало [26]. При сравнении двух производных сульфонилмочевины — глибенкламида и глимепирида, установлено, что лишь последний снижает уровень ФНО-α, ИЛ-6 и СРБ [27]. Следует отметить, что во всех указанных выше работах группы больных СД2 были малочисленными (менее 25 пациентов). Тем не менее можно утверждать, что производные сульфонилмочевины, реализующие свой лечебный эффект путем стимуляции секреции инсулина, обладают определенным противовоспалительным действием, хотя и не столь выраженным, как глитазоны и метформин.

Препараты, применяемые при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ)

Статины

Уменьшение гиперхолестеринемии лежит в основе противоатеросклеротического действия статинов и снижения частоты острых кардиоваскулярных осложнений. Противоатеросклеротическое действие статинов также связывают с их способностью подавлять воспалительную реакцию. Противовоспалительное действие статинов отражается в снижении уровня СРБ и цитокинов. То, что статины могут уменьшать проявления ИБС независимо от влияния на холестерин, также указывает на их противовоспалительный эффект. Использующиеся в клинике статины уменьшают активность NF-ϰB, что коррелирует со снижением экспресии протромботических и воспалительных цитокинов. Статины могут непосредственно влиять на функции ЖТ; тормозя TLR4, они угнетают экспрессию интерферона-γ в макрофагах, в изобилии представленных в ЖТ, и тем самым увеличивают экспрессию PPAR-γ [28]. Инкубация адипоцитов грызунов с кровью больных, принимавших правастатин, стимулировало продукцию адипонектина [29].

Действие статинов на ЖТ в значительной степени зависит от их растворимости в жирах и степени гидрофильности. Правастатин, являющийся гидрофильной субстанцией, у здоровых людей не влияет на инсулинорезистентность, продукцию лептина или адипонектина. Однако у лиц с низким исходным уровнем адипонектина правастатин повышает его. В зависимости от липофильности статины могут оказывать различное действие на функции ЖТ. Аторвастатин, более липофильный, чем правастатин, повышает уровень адипонектина у больных ИБС и у лиц с высоким риском ССЗ, но не меняет уровень адипонектина у больных СД. Наиболее липофильный статин — симвастатин снижает уровень адипонектина [30]. Розувастатин, один из наиболее сильных гидрофильных статинов, снижал уровень висфатина у больных с высоким риском ССЗ, тогда как симвастатин не оказывал такого действия [31]. Это указывает на преимущество положительного действия гидрофильных статинов на дисфункцию ЖТ в сравнении с липофильными статинами. Вначале полагали, что статины уменьшают частоту развития СД. Однако метаанализы показывают, что статины незначительно повышают риск развития СД. Можно сделать вывод, что статины положительно действуют на ВЖТ, однако вопрос о различии между препаратами остается неясным.

Непосредственное сравнение эффектов симвастатина и метформина обнаружило равное их противовоспалительное действие при различном влиянии на углеводный и жировой обмен [17]. Аналогичные данные получены при сравнении розувастатина и метформина: оба препарата при метаболическом синдроме в равной степени снижали уровень ИЛ-6, ФНО-α и показатели оксидативного стресса. По-видимому, противовоспалительное действие статинов и метформина в значительной степени реализуется независимо от их действия на метаболизм. Интересно, что при добавлении к статину препарата эзитимибе (ингибитор всасывания холестерола в кишечнике) в большей степени снижается не только уровень ЛПНП, но и СРБ [27].

Фибраты

Фибраты снижают частоту развития СД2 и реализуют свое противовоспалительное действие путем агонистического действия на PPAR-α. Противовоспалительные эффекты фибратов проявляются угнетением активности макрофагов [32]. Бецафибрат реализует свое действие через PPAR-γ и/или PPAR-β/δ. Это может иметь существенное значение, особенно в отношении PPAR-γ, который играет важную роль в функционировании и дифференцировке адипоцитов. Фибраты тормозят экспрессию PAI-1 в адипоцитах и преадипоцитах человека. Этот эффект уменьшается при инкубации клеток с ингибитором PPAR-α. У крыс фенофибрат повышал уровень мРНК адипонектина и висфатина при одновременном снижении экспрессии ФНО-α в висцеральном жире, не меняя уровень ФНО-α в крови. При недлительном применении фибратов их действие на функции ЖТ проявляется снижением уровня ФНО-α, ИЛ-6, PAI-1, MCP-1 и RBP-4 и повышением уровня адипонектина у больных с гипертриглицеридемией [33].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) широко используются для лечения сердечной недостаточности и артериальной гипертонии. Применение рамиприла уменьшает число новых случаев СД у больных с высоким риском ССЗ. У больных с ССЗ и гипергликемией натощак рамиприл не уменьшал частоту развития СД, но способствовал достижению нормогликемии. У людей уровень ангиотензина II ассоциирован с массой висцерального жира [34]. Противовоспалительное действие ИАПФ отражается в улучшении инсулинорезистентности (за счет угнетения фосфорилирования серина в рецепторе инсулина, субстрате рецептора инсулина-1 и в фосфатидилинозитол-3-киназе). Ангиотензин II оказывает прямое провоспалительное действие на адипоциты и повышает продукцию MCP-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 через NF-kB сигнальный путь, а также стимулирует продукцию лептина через ERK1/2 зависимый путь [35]. ИАПФ угнетают эти эффекты. В эксперименте на крысах ИАПФ уменьшали общую массу ЖТ и уровень лептина в крови [36]. Лизиноприл связывается с PPAR-γ, что указывает на возможную агонистическую роль последнего в действии ИАПФ. В сравнении с блокаторами рецептора ангиотензина II типа 1 ИАПФ слабее повышают уровень адипонектина плазмы [33], вследствие, вероятно, различного действия на PPAR-γ.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны)

Сартаны не только эффективны при лечении больных с артериальной гипертонией или сердечной недостаточностью, но и предупреждают развитие СД2. В клинических исследованиях показано, что применение сартанов снижает инсулинорезистентность. Наряду с блокадой рецепторов ангиотензина II, сартаны играют роль агониста PPAR-γ, причем даже в отсутствие рецепторов ангиотензина II [37]. У мышей ирбесартан повышал уровень адипонектина в плазме без изменения мРНК адипонектина, что указывает на участие посттранскрипциональных механизмов в его действии. О влиянии сартанов на PPAR-γ свидетельствует их действие на распределение жира в организме. В частности, данные компьютерной томографии показали, что тельмисартан уменьшает массу висцерального жира на 10%, не влияя на подкожный жир [34, 38]. Противовоспалительное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II проявляется снижением уровня ФНО-α и ИЛ-6 у больных СД2 и гипертонией [38]. В гладкомышечных клетках сосудов тельмисартан, но не вальсартан, угнетатает продукцию ИЛ-6, индуцированную ФНО-α. Агонистическое действие сартанов на PPAR-γ повышает уровень адипонектина в крови, не меняя его высокомолекулярной разновидности [39].

β-адреноблокаторы

Несмотря на имеющиеся сообщения о возможности развития диабета при приеме β-адреноблокаторов (β-Б), некоторые новые β-Б благоприятно влияют на дисфункцию ЖТ [40]. Связь СД2 и β-Б может быть обусловлена блокадой β_2-рецепторов, ведущей к угнетению термогенеза и в итоге — к повышению массы тела. Сочетанное действие агонистов β_1 и β_2-рецепторов снижает в адипоцитах мышей уровень адипонектина и повышает ФНО-α [41]. Новые β-Б положительно влияют на инсулинорезистентность и адипокины, не меняя массы тела. Например, небивилол, обладающий симпатомиметическим действием, в дозе 5 мг в день повышает уровень адипонектина у лиц с гипертонией [42]. Целипролол (комбинированный β_1-антагонист и β_2-агонист) в дозе до 400 мг в день снижает уровень лептина в плазме, не меняя массу тела у лиц с дислипидемией [43].

Антагонисты альдостерона

Спиронолактон применяется для лечения сердечной недостаточности и артериальной гипер-

тонии. О влиянии антагонистов альдостерона на дисфункцию ЖТ известно мало. Установлено, что спиронолактон в изолированных мононуклеарных клетках человека тормозит продукцию ФНО-α, ИЛ-6 и интерферона-γ (IFN-γ) [44]. ЖТ способна секретировать рилизинг-фактор рецептора минералокортикоидов, который стимулирует секрецию альдостерона [45]. Уменьшение дифференцировки адипоцитов 3T3-L1 в присутствии дексаметазона и спиронолактона свидетельствует о значении рецепторов минералокортикоидов в этом процессе. У мышей с ожирением и СД блокада рецепторов минералокортикоидов угнетает экспрессию провоспалительных цитокинов в ЖТ и повышает экспрессию адипонектина в ЖТ и сердце [46]. У мышей с ожирением блокада минералокортикоидных рецепторов эплереноном улучшала инсулинорезистентность, уменьшало количество гипертрофированных адипоцитов и число макрофагов в ЖТ [47]. Эплеренон также угнетает действие альдостерона и свободных радикалов кислорода на образование специфичных генов ожирения в 3T3-L1 адипоцитах. Эти данные доказывают важную роль альдостерона в биологии адипоцитов, что подтверждается изменением секреции адипокинов под влиянием антагонистов альдостерона. В частности, уровень PAI-1 в плазме под действием спиронолактона у больных СД2 и диабетической нефропатией снижается [48].

Заключение

ВЖТ играет существенную роль в патогенезе наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. Исследование ВЖТ находится лишь на начальных этапах. Патогенетическая роль ВЖТ обосновывает поиск средств терапевтического воздействия на него. Схем лечения ВЖТ пока не существует. Большинство обсуждаемых препаратов обладают плейотропными эффектами. Пути реализации действия этих средств на ЖТ весьма различны. Пока преждевременно рекомендовать их для лечения ВЖТ. Однако их влияние уже сегодня следует учитывать при выборе препаратов для лечения больных, у которых ожирение и возможное ВЖТ являются сопутствующим патологическим процессом. Представленные данные свидетельствуют об актуальности поиска средств, целенаправленно влияющих на ВЖТ и тем самым на широкий спектр осложнений этого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шварц В.* Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. Пробл эндокринол 2009; 4: 44—49.
2. *Шварц В.* Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Тер арх 2009; 10: 74—80.
3. *Шварц В.* Воспаление жировой ткани и атеросклероз. Кардиология 2009; 12: 80—86.
4. *Westerink J., Visseren Frank L.J.* Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function. Cardiovasc Diabetol 2011; 10: 13—21.
5. *Шварц В.* Жировая ткань как эндокринный орган. Пробл эндокринол 2009; 1: 38—44.
6. *Шварц В.* Жировая ткань как орган иммунной системы. Цитокины и воспаление 2009; 8: 4: 3—10.
7. *Koska J., Ortega E., Bunt J.C., Gasser A., Impson J., Hanson R.L. et al.* The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: results of a randomised double-blind placebo-controlled study. Diabetologia 2009; 52: 385—393.
8. *Goldfine A.B., Silver R., Aldhahi W., Cai D., Tatro E., Lee J. et al.* Use of Salsalate to Target Inflammation in the Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. Clin Transl Sci 2008; 1: 36—43.
9. *Hovens M.M., Snoep J.D., Groeneveld Y., Frolich M., Tamsma J.T., Huisman M.V.* Effects of aspirin on serum C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease: a randomized placebo-controlled crossover trial. Diabet Obes Metab 2008; 8: 668—674.
10. *Rousseaux C., Lefebvre B., Dubuquoy L., Lefebvre P., Romano O., Auwerx J. et al.* Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J Exp Med 2005; 201: 1205—1215.
11. *Шварц В.* Адипонектин: патофизиологические аспекты. Патол физиол и эксперимент тер 2009; 3: 34—38.
12. *Rucker D., Padwal R., Li S.K., Curioni C., Lau D.C.* Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ 2007; 335: 1194—1199.
13. *Bougoulia M., Triantos A., Koliakos G.* Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. Hormones (Athens) 2006; 5: 259—269.
14. *Kim D.M., Yoon S.J., Ahn C.W., Cha B.S., Lim S.K., Kim K.R. et al.* Sibutramine improves fat distribution and insulin resistance, and increases serum adiponectin levels in Korean obese nondiabetic premenopausal women. Diabet Res Clin Pract 2004; 66: Suppl 1: S139—S144.
15. *James W.P., Caterson I.D., Coutinho W., Finer N., Van Gaal L.F., Maggioni A.P. et al.* Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010; 363: 905—917.
16. *Шварц В.* Применение римонабанта при сахарном диабете 2-го типа. Пробл эндокринол 2008; 6: 32—38.
17. *Bullkao C., Ribeiro-Filho F.F., Sanudo A. et al.* Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7: 219—224.
18. *Hannori Y., Suzuki K., Hattori S. et al.* Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. Hypertension 2006; 47: 1183—1188.

19. *Mahrouf M., Ouslimani N., Peynet J. et al.* Metformin reduced angiotensin-mediated intracellular production of reactive oxygen in endothelial cells through the inhibition of protein kinase C. Biochim Pharm 2006; 72: 176—183.
20. *Yki-Jarvinen H.* Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351: 1106—1118.
21. *Ialenti A. et al.* Mechanism of the anti-inflammatory effect of thiazolidinediones: relationship with the glucocorticoid pathway. Mol Pharmacol 2005; 67: 1620—1628.
22. *Шварц В.* Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета 2-го типа. Пробл эндокринол 2008; 54: 4: 39—45.
23. *Shirakawa J., Fujii H., Ohnuma K.* et al. Diet-Induced Adipose Tissue Inflammation and Liver Steatosis Are Prevented by DPP-4 Inhibition in Diabetic Mice. Diabetes 2011; 60: 1246—1257.
24. *Ferreira L., Teixeira-de-Lemos E., Pinto F. et al.* Effects of Sitagliptin Treatment on Dysmetabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in an Animal Model of Type 2 Diabetes (ZDF Rat). Mediators Inflamm 2010; 29: 159—167.
25. *Ta N.N., Li Y., Schuyler C.A., Lopes-Virella M.F., Huang Y.* DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes. Atherosclerosis 2010; 213: 429—435.
26. *Yin W.H., Jen H.L., Chen L.W. et al.* Differential effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands and sulfonylurea plus statin treatment in plasma concentrations of adipokines in type 2 diabetes with dyslipidemia. Diabet Metab 2006; 32: 229—235.
27. *Kastelein J.P., Akdim F., Stroes E.S. et al.* Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358: 14: 1431—1443.
28. *Abe M., Matsuda M., Kobayashi H., Miyata Y., Nakayama Y., Komuro R. et al.* Effects of statins on adipose tissue inflammation: their inhibitory effect on MyD88-independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 871—877.
29. *Takagi T., Matsuda M., Abe M., Kobayashi H., Fukuhara A., Komuro R. et al.* Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. Atherosclerosis 2008; 196: 114—121.
30. *Forst T., Pfutzner A., Lubben G., Weber M., Marx N., Karagiannis E. et al.* Effect of simvastatin and/or pioglitazone on insulin resistance, insulin secretion, adiponectin, and proinsulin levels in nondiabetic patients at cardiovascular risk — the PIOSTAT Study. Metabolism 2007; 56: 491—496.
31. *Kostapanos M.S., Derdemezis C.S., Filippatos T.D., Milionis H.J., Kiortsis D.N., Tselepis A.D. et al.* Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia. Eur J Pharmacol 2008; 578: 249—252.
32. *Rigamonti E., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B.* Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1050—1059.
33. *Oki K., Koide J., Nakanishi S., Nakashima R., Yamane K.* Fenofibrate increases high molecular weight adiponectin in subjects with hypertriglyceridemia. Endocrin J 2007; 54: 431—435.
34. *Saiki A., Ohira M., Endo K., Koide N., Oyama T., Murano T. et al.* Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2009; 58: 708—713.
35. *Tsuchiya K., Yoshimoto T., Hirono Y., Tateno T., Sugiyama T., Hirata Y.* Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 expression via a nuclear factor-kappaB-dependent pathway in rat preadipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E771—E778.
36. *Mathai M.L., Naik S., Sinclair A.J., Weisinger H.S., Weisinger R.S.* Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 1576—1584.
37. *Janke J., Schupp M., Engeli S., Gorzelniak K., Boschmann M., Sauma L. et al.* Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in-vitro adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. J Hypertens 2006; 24: 1809—1816.
38. *Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., Ragonesi P.D., Ciccarelli L., Piccinni M.N. et al.* Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. Hypertens Res 2006; 29: 849—856.
39. *Shimabukuro M., Tanaka H., Shimabukuro T.* Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. J Hypertens 2007; 25: 841—848.
40. *Cruickshank J.M.* Are we misunderstanding beta-blockers. Int J Cardiol 2007; 120: 10—27.
41. *Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R.* Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett 2001; 507: 142—146.
42. *Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Kardesoglu E., Kilic S., Turhan H. et al.* Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24: 591—596.
43. *Malminiemi K.* Long-term celiprolol therapy lowers fasting plasma leptin levels. Celiprolol Multicenter Study Group. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14: 67—75.
44. *Hansen P.R., Rieneck K., Bendtzen K.* Spironolactone inhibits production of proinflammatory cytokines by human mononuclear cells. Immunol Lett 2004; 91: 87—91.
45. *Lamounier-Zepter V., Ehrhart-Bornstein M.* Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion. Curr Hypertens Rep 2006; 8: 30—34.
46. *Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q., Yao T.M., Coutinho P., Romero J.R. et al.* Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. Circulation 2008; 117: 2253—2261.
47. *Hirata A., Maeda N., Hiuge A., Hibuse T., Fujita K., Okada T. et al.* Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. Cardiovasc Res 2009; 84: 164—172.
48. *Matsumoto S., Takebayashi K., Aso Y.* The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. Metabolism 2006; 55: 1645—1652.