

В. Шварц

Синдром хронического воспаления жировой ткани

Клиника реабилитации "Бад Колберг", Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg, D – 98663 Bad Colberg, Германия

В работе обсуждается патогенетическая роль хронического воспаления жировой ткани в развитии атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: хроническое воспаление, жировая ткань, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, артериальная гипертензия

Schwarz V.

The syndrome of chronic inflammation of adipose tissue

Rehabilitationsklinik Bad Colberg, Parkallee 1, D-98663 Bad Colberg, Germany

The pathogenetic role of adipose tissue chronic inflammation syndrome in development of atherosclerosis, type II diabetes, metabolic syndrom and hypertension is being discussed.

Key words: chronic inflammation, adipose tissue, atherosclerosis, type II diabetes, metabolic syndrom, hypertension

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о роли хронического воспаления в развитии ведущих заболеваний современности: атеросклероза, сахарного диабета, злокачественных новообразований. Полагают, что именно оно лежит в основе известного из эпидемиологических исследований достоверного учащения сочетания сахарного диабета и артрозов, увеличения частоты атеросклероза при парадонтозе, повышенного риска инфаркта миокарда у больных ревматоидным полиартритом. В клинике и эксперименте убедительно продемонстрирована роль воспаления стенки артерий в патогенезе атеросклероза и связанных с ним инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Особый интерес представляет хроническое воспаление жировой ткани (ВЖТ), рассматриваемое как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний. ВЖТ характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и нарушениями метаболизма жировой ткани (ЖТ), а также повышением в крови уровня таких неспецифических маркеров воспаления как С-реактивный белок (С-РБ), фибриноген, лейкоциты, коррелирующих с выраженностью процесса [1]. ВЖТ не имеет клинических проявлений. Его диагностика основывается на основании результатов гистологического исследования биоптата ЖТ. Определение С-РБ и других мар-

керов воспаления позволяет судить о степени выраженности процесса и особенно его динамике, но не причинах. Лишь при исключении других патологических процессов можно с оговорками полагать, что рост С-РБ при ожирении обусловлен ВЖТ.

Морфологические изменения при ВЖТ достаточно типичны и в то же время имеют признаки, присущие воспалению других органов и тканей. Наиболее характерным является инфильтрация ЖТ макрофагами, которые преимущественно локализуются вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов. Инфильтрация макрофагами висцерального жира существенно больше, чем подкожного, прямо коррелирует со степенью ожирения и значительно увеличивается в период накопления жира с бурным повышением веса. При этом макрофаги могут составлять до 40% всех клеток ЖТ. Снижение веса сопровождается уменьшением числа макрофагов в ЖТ. При кормлении мышей диетой, индуцирующей ожирение, найдена этапность инфильтрации ЖТ, характерная для любого воспалительного процесса: вначале наблюдается инфильтрация нейтрофилами и Т-лимфоцитами, спустя 3-7 дней — макрофагами.

При ВЖТ замедляется кровоток в ЖТ, увеличивается фенестрация капилляров, что является предпосылкой для повышения проницаемости стенки сосудов. Также выявляется дисфункция эндотелия, сопровождающаяся дилатацией сосудов. Перечисленные нарушения лежат в основе гипоксии ЖТ, закономерно наблюдающейся при ВЖТ.

При ВЖТ, как и при других воспалительных процессах, развивается фиброз. Адипоциты и преадипо-

Для корреспонденции: Шварц Виктор, д-р мед., проф., ведущий врач клиники реабилитации "Бад Кольберг", руководитель отделения "Сахарный диабет и гастроэнтерологические заболевания". E-mail: schwarzmedizin@web.de.

циты под влиянием активированных макрофагов продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, локализующиеся в виде аморфной зоны вокруг адипоцитов и свидетельствующие о повреждении ЖТ. Примечательно, что снижение веса в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации ЖТ макрофагами, но не снижало степень фиброза ЖТ. Подобная ирреверсibilitätность фиброза в определенной степени объясняет безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения.

Локальные и системные патологические расстройства, вызываемые ВЖТ обусловлены в первую очередь внутриклеточными воспалительными изменениями. В клетках ЖТ среди последних наиболее значимы:

- а) активация Inhibitor of kappa B kinase (IKK);
- б) активация c-Jun N-terminal kinase (JNK);
- в) активация ферментов эндоплазматического ретикулаума;
- г) активация протеинкиназы-С (ПК-С);
- д) нарушение соотношения между реактивными формами кислорода и антиокислительными защитными факторами, определяемое как окислительный стресс.

Активация IKK, JNK, ПК-С приводит в цитозоле к высвобождению нуклеарного фактора транскрипции NF-κB (Nuclear factor kappa B), который мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию генов многочисленных регуляторных субстанций, в том числе, — адипокинов, фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкинов (ИЛ), хемокинов, молекул адгезивных комплексов, ингибиторов и активаторов апоптоза и др. Механизмы, инициирующие указанные реакции в адипоцитах, окончательно не установлены. Доминирует представление о ведущей роли цитокинов секретирующихся активированными провоспалительными макрофагами ЖТ и, возможно, других веществ. Цитокины, в первую очередь ФНОα, индуцируют в адипоцитах гамму воспалительных сдвигов, что обуславливает продукцию в них цитокинов (в том числе ФНОα). Этот факт послужил основой представления о том, что ВЖТ процесс самоподдерживающийся: однажды инициированный он прогрессирует уже без наличия дополнительных факторов. Можно полагать, что это также одна из причин трудности лечения ожирения.

Важнейшим вопросом обсуждаемой проблемы является значение ВЖТ для организма. Последствия ВЖТ условно можно разделить на локальные и системные. Среди локальных в клинической практике наиболее значимо прогрессирование ожирения, среди системных — развитие таких заболеваний, как атеро-

склероз, сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром (МС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), артериальная гипертония, сочетание которых с ожирением хорошо документировано.

Особое место среди последствий ВЖТ занимает инсулинрезистентность (ИР), играющая важную роль в патогенезе всех выше указанных патологических процессов, в первую очередь — СД2. Причинами развития ИР при ВЖТ являются:

- а) изменения секреции адипокинов и цитокинов;
- б) метаболические расстройства;
- в) внутриклеточные воспалительные реакции.

Как известно, физиологическое действие инсулина реализуется путем связывания со специфическим рецептором клеточной мембраны. При этом структура последнего меняется, что ведет к фосфорилированию тирозина на внутриклеточном участке рецептора инсулина, присоединению к нему внутриклеточных адапторпротеинов, в первую очередь — субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1). На специфических местах IRS-1 фосфорилируется тирозин, что активирует дальнейшие регуляторные сигнальные пути и, в итоге, приводит к реализации инсулинспецифических реакций. Фосфорилирование аминокислоты серина в молекуле IRS-1 инактивирует ее. В результате прерывается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и развивается ИР. Фосфорилирование серина активируется ФНОα и ИЛ-6, а также указанными выше элементами внутриклеточной воспалительной реакции: IKK, JNK, ПК-С. Фосфорилирование серина IRS-1 лежит в основе механизма развития ИР и СД-2 не только при воздействии цитокинов, но и множества других, если не большинства факторов, снижающих чувствительность тканей к инсулину. Роль и место изменения секреции адипокинов в развитии ИР и СД2 при ВЖТ описана нами ранее [2]. Важное значение в патогенезе ИР имеют повышение секреции лептина, резистина, лептина, апелина, васпина, обестатина, оментина, ретинол-связывающего протеина-4, адипсина, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), снижение образования адипонектина, висфатина, наблюдаемые при ВЖТ.

Одним из следствий ВЖТ, имеющих существенное значение для развития указанных выше вторичных заболеваний, являются нарушения жирового метаболизма. Изменения секреции адипокинов и цитокинов при ВЖТ активируют как процессы накопления липидов (причем не только в ЖТ, но и других тканях), так и процессы липолиза. В результате липолиза из депонированных в адипоцитах триглицеридов высвобождаются свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерол, уровень которых в крови повышается. СЖК уменьшают усвоение глюкозы мышечными клетками (Randle-механизм) и стимулируют

печеночный глюконеогенез как через энзимную регуляцию, так и через поставку носителя энергии. В жировых и печеночных клетках СЖК ведет к ИР путем активации ПК-С с последующим инактивированием IRS-1. При характерной для ВЖТ гипoadинопектинемии снижается окисление жирных кислот и повышается отложение жира в клетках печени и мышц. Это эктопическое накопление липидов усугубляет ИР. Развитию ИР также способствуют такие участники воспалительной реакции как активация ферментов эндоплазматического ретикулума и окислительного стресса.

Кроме того, цитокины, в частности ФНО α , подавляют гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования СЖК и глюкозы, а также повышают экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза. В гепатоцитах ФНО α угнетает экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот. В результате, при ВЖТ повышается уровень в крови холестерина и триглицеридов.

Перечисленные патологические реакции обуславливают развитие не только ИР, но и СД2. Дополнительным механизмом патогенеза СД2 является развитие дисфункции β -клеток и снижение секреции инсулина. Механизм повреждения β -клеток поджелудочной железы при ВЖТ заключается:

- а) в активации окислительного стресса;
- б) в накоплении в них липидов;
- в) в гипoadинопектинемии.

Особенностью β -клеток является низкая продукция антиокислительных энзимов, вследствие чего в β -клетках накапливаются реактивные формы кислорода, активирующих JNK. Последняя стимулирует фосфорилирование серина в молекуле IRS-1, что ингибирует индуцированную глюкозой секрецию инсулина в β -клетках. Повышение уровня СЖК при СД2 сопровождается отложением липидов в β -клетках с последующим нарушением их функции. Одной из причин снижения секреции инсулина при ВЖТ может быть гипoadинопектинемия. В составе мембран β -клеток имеются рецепторы адипонектина, который стимулирует секрецию инсулина. Следует отметить, что изменения секреции адипокинов и цитокинов реализуют свое диабетогенное действие также другими, независимыми от ВЖТ, путями [2, 3].

ВЖТ способствует развитию атеросклероза [4]. Особое значение при этом придается периваскулярной ЖТ, которая по своим морфологическим и физиологическим характеристикам близка висцеральному жиру. Окружающая артерии ЖТ долгое время рассматривалась как фактор механический, защища-

ющий и поддерживающий сосуд в его ложе. В последние годы найдено, что периваскулярная ЖТ, также как и висцеральный жир, секретирует адипокины и цитокины, проатерогенные хемокины и пептиды, стимулирующие ангиогенез. Эти факторы, действуя паракринным путем, нарушают функцию и структуру сосудистой стенки, включая стимуляцию хронического воспаления, дисрегуляцию сосудистого тонуса, пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию неоангиогенеза и, в итоге, ведут к развитию атеросклероза и его осложнений.

Роль измененной секреции адипокинов и цитокинов при ВЖТ в механизме развития атеросклероза описана нами ранее [4]. Эффекты сдвигов секреции адипокинов схематично можно представить следующим образом. Проатерогенные свойства лептина обусловлены тем, что он способствует окислительному стрессу, экспрессии адгезивных молекул, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, активирует тромбообразование. Резистин повышает в эндотелиальных клетках секрецию адгезивных молекул, вазоконстриктора эндотелин-1, ИАП-1, стимулирует миграцию гладкомышечных клеток. ИАП-1 способствует тромбообразованию путем торможения фибринолиза. ФНО α уменьшает образование оксида азота, что ведет к дилатации сосудов и способствует дисфункции эндотелия. Кроме того, ФНО α стимулирует адгезивные молекулы эндотелия, способствуя проникновению воспалительных клеток в сосудистую стенку. Адипонектин обладает антиатерогенным действием, ингибируя продукцию проатерогенных цитокинов, адгезию воспалительных клеток к эндотелию, пролиферацию гладкомышечных клеток и превращение макрофагов в пенистые клетки. Наконец, адипокины и цитокины реализуют свое атерогенное действие за счет стимуляции метаболических расстройств и ИР.

ИР, обуславливая дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертонию, имеет в развитии атеросклероза при ВЖТ самостоятельное значение. Для ИР характерно повышение триглицеридов и снижение ЛПВП в крови. Задолго до развития нарушения обмена глюкозы при ИР повышается уровень СЖК, что обусловлено уменьшением угнетения липолиза инсулином, а также нарушением накопления жирных кислот в адипоцитах. Увеличение поступления липидов из различных источников (СЖК из жировой ткани; эндоцитоз липопротеинов, богатых триглицеридами; новообразование липидов при липогенезе) ведет к стабилизации аполипопротеина В (апоВ), наиболее существенного липопротеина в составе ЛПОНП, способствующему атеросклерозу. При ИР также уменьшена активность липопротеинлипазы, основного медиатора клиренса ЛПОНП. Многие

лица с ИР имеют повышенный уровень глюкозы, не достигающий однако показателей, характерных для диабета, но достаточный для развития атеросклероза. Эпидемиологические наблюдения показали прямую корреляцию между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и гликемией, начиная с уровня 3,9 ммоль/л и HbA1c — с 5%.

Наконец, определенную роль в развитии атеросклероза играет повышение артериального давления, наблюдаемое при ВЖТ. Артериальная гипертензия при ВЖТ объясняется метаболическими сдвигами, изменением секреции адипокинов, ИР, нейро-эндокринными нарушениями. В частности, инфузия жирных кислот в портальную вену ведет к активации симпатической нервной системы и повышает артериальное давление у грызунов. Кроме того, артериальное давление повышают характерные для ВЖТ гипoadипонектинемия и гиперлептинемия.

Анализ результатов клинических и экспериментальных исследований позволяет заключить, что атерогенное действие ВЖТ реализуется за счет трех механизмов:

- 1) путем распространения воспалительной реакции на интиму сосудов (по-видимому, ведущее значение при этом принадлежит воспалению периваскулярной ЖТ);

- 2) путем изменения секреции адипокинов, обуславливающей дисфункцию эндотелия, гипертензию, протромботический эффект, проатерогенный липидный профиль;

- 3) путем развития ИР.

По-видимому, патогенетическое значение ВЖТ заключается, в первую очередь, в развитии эндотелиальной дисфункции, инициирующей атерогенез. Несомненно, что и на последующих этапах атеросклероза, вплоть до развития атеросклеротической бляшки и нарушения ее целостности, изменения секреции адипокинов и цитокинов при ВЖТ играют определенную роль: способствуют накоплению липидов в интиме сосудов, образованию пенистых клеток, миграции и увеличению количества гладкомышечных клеток, тромбообразованию.

Синдром неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) описан относительно недавно. Он отличается накоплением липидов в печеночных клетках, перипортальной инфильтрацией лейкоцитами и лимфоцитами, тенденцией к развитию цирроза печени. Его патогенез связан с метаболическими расстройствами, ассоциированными с ИР. Проведенные исследования демонстрируют взаимосвязь НАСГ и ВЖТ. Однако остается неясным является ли их частое сочетание следствием общих патогенетических (и этиологических) механизмов, или же ВЖТ обуславливает развитие НАСГ.

Патогенез ВЖТ остается во многом неясным. Связь выраженности ВЖТ со степенью ожирения указывает на возможную роль метаболических сдвигов. С другой стороны причиной воспалительной реакции может быть изменение секреции адипокинов, цитокинов, хемокинов адипоцитами при ожирении. Особый интерес для понимания патогенеза ВЖТ представляют недавно полученные данные о участии в жировых клетках компонентов иммунитета и их физиологической роли [5]. В составе мембран жировых клеток установлено наличие рецепторов врожденного иммунитета — Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLRs), в первую очередь — TLR4. TLRs распознают молекулярные компоненты бактерий, вирусов, грибов и др. патогенов и активируют провоспалительные сигнальные пути в ответ на микробные патогены. Специфическим лигандом TLR4 является липополисахарид (ЛПС) из стенки грам-негативных бактерий. У здорового человека источником ЛПС являются микроорганизмы, населяющие кишечник. Активация TLR4 стимулирует ряд внутриклеточных киназ, что, в итоге, обеспечивает транслокацию нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки с последующей стимуляцией транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины, адипокины. В частности, стимуляция TLR4 изолированных адипоцитов повышала секрецию ИЛ-6, ФНОα, резистина, снижала уровень адипонектина. Совокупность этих реакций обуславливает развитие ИР, причем не только в адипоцитах, но и гепатоцитах и мышечных клетках. Активация TLRs также усиливает липолиз. Следовательно, активация TLRs вызывает в ЖТ комплекс изменений, характерный для ВЖТ. В исследованиях грызунов установлено, что наличие TLR4 является необходимым условием инфильтрации ЖТ макрофагами, т.е. условием развития ВЖТ.

По неуставленным пока причинам прием пищи с высоким содержанием жира повышает уровень ЛПС в крови в два-три раза. Высокожировая диета, ведущая к ожирению, активирует внутриклеточную провоспалительную реакцию, вызывает изменение секреции адипокинов и цитокинов, т.е. сдвиги, аналогичные тем, которые инициируются стимуляцией TLR4. Как повышение уровня ЛПС, так и высокожировая диета ведут к ВЖТ. Косвенно ведущую роль ЛПС подчеркивает тот факт, что при кормлении высококалорийной пищей грызунов, выращенных в стерильных условиях и не имеющих кишечной флоры, ожирение не развивается.

Принципиально важным для понимания патогенеза ВЖТ является факт стимуляции TLR4 насыщенными жирными кислотами, как экзогенными, посту-

пившими с пищей, так и эндогенными, высвобождающимися из гепатоцитов и адипоцитов. Примечательно, что ненасыщенные жирные кислоты TLR4 стимулировать не способны. Значение стимуляции адипоцитов лигандами TLRs — ЛПС и насыщенными жирными кислотами — описано нами ранее [5] и сводится к следующему. Компоненты микроорганизмов, внедрившиеся в организм, стимулируют TLRs и вызывают каскад вышеописанных внутриклеточных реакций, в итоге — ИР и липолиз. В результате повышаются уровень гликемии и липидемии, в том числе насыщенных жирных кислот. Последние, в свою очередь, оказывают дополнительное стимулирующее действие на TLRs. Процесс становится самоподдерживающимся. В результате стимуляции TLRs компонентами микроорганизмов из адипоцитов и гепатоцитов высвобождаются глюкоза и липиды, которые в качестве энергетических субстратов обеспечивают деятельность клеток иммунной системы и тем самым элиминацию инфекционного начала. На последующих этапах, после элиминации микроорганизмов, TLRs активируют насыщенные жирные кислоты, что также ведет к повышенному выделению глюкозы и липидов. По-видимому, этот механизм выработался в ходе эволюции как для защиты от инфекции, так и для обеспечения адекватных постинфекционных восстановительных процессов. Поэтому не удивительно, что метаболизм и иммунитет столь тесно связаны, причем не только функционально, но и морфологически.

Описанная физиологическая реакция может приобрести черты патологического процесса и обусловить развитие различных заболеваний. Одной из наиболее важных причин нарушения указанной схемы реакции является положительный энергетический баланс, ведущий к аккумуляции жиров и повышению уровня насыщенных жирных кислот в крови. В результате недостаточной физической активности и, особенно, избыточном питании у современного человека возникает непредусмотренное эволюцией состояние, когда к поступившим с пищей глюкозе и липидам присоединяются эти же субстанции из печени и адипоцитов вследствие активации TLRs насыщенными жирными кислотами и развитию ИР жировых, печеночных и мышечных клеток. В условиях неостребованности энергетических субстратов стимуляция TLRs нарастает, развивается дисфункция иммунной системы, локальные и системные процессы воспаления. Надо полагать, что именно в этом заключается ключевой механизм развития ВЖТ.

Внедрение ряда микроорганизмов может усугублять эти реакции. Накопленные данные указывают на определенное сходство действия микроорганизмов и избытка пищи: оба фактора активируют врожденную иммунную систему, TLRs, повышают выделение

энергетических субстратов и вызывают воспалительный процесс. При инфекции эти реакции являются компонентом защиты организма и обеспечивают его выживание. При переизбытке эти же реакции неадекватны и ведут к развитию заболеваний, укорачивающих жизнь индивидуума. С нашей точки зрения, нельзя утверждать, что ожирение есть результат инфекции. Однако то обстоятельство, что насыщенные жирные кислоты и компоненты структур микроорганизмов являются лигандами рецепторов врожденной иммунной системы и вызывают в них идентичные физиологические и патофизиологические реакции, свидетельствует о возможности кумулятивного действия диетических излишеств и некоторых видов микроорганизмов.

Таким образом, ведущим патогенетическим механизмом ВЖТ следует признать избыточное поступление энергетических субстратов с пищей, в первую очередь — насыщенных жирных кислот. Активируя рецепторы врожденного иммунитета, локализованные на адипоцитах, насыщенные жирные кислоты инициируют каскад внутриклеточных воспалительных реакций, ведущих к стимуляции секреции цитокинов и существенным изменениям продукции адипокинов. Результатом является ВЖТ, предопределяющее прогрессирование ожирения, развитие ИР, дислипидемии, СД2, атеросклероза, артериальной гипертензии, НАСГ.

Клинические исследования, имеющие целью профилактику и лечение ВЖТ, пока не проводились. Однако результаты исследования больных, страдающих заболеваниями, определяемых как следствие ВЖТ, позволяют косвенно судить об эффективности различных средств. Ведущая роль избытка насыщенных жирных кислот в патогенезе ВЖТ обосновывает их диетическое ограничение в качестве профилактического и лечебного средства. Это ограничение наиболее последовательно претворяет в жизнь средиземноморская диета, предусматривающая уменьшения потребления животных жиров и повышение количества растительных жиров (оливкового масла), продуктов моря и продуктов с высоким содержанием балластных веществ. Доказано, что строгое соблюдение средиземноморской диеты эффективно при ожирении, МС, СД2, атеросклерозе и НАСГ, т.е. заболеваниях, описанных как последствия ВЖТ.

Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями продемонстрировано снижение выраженности ВЖТ при уменьшении ожирения. Метод достижения снижения массы тела при этом значения не имел. Примечательно, что липосакция, уменьшавшая массу подкожножировой ткани, на параметры ВЖТ не влияла, в то время как бариатрические операции (уменьшение объема желудка, гаст-

роеональное шунтирование и т.п.), уменьшавшие массу висцерального жира, вели к достоверному снижению количества макрофагов в ЖТ и уровня С-РБ в крови. Исходя из этого, предупреждение и уменьшение ожирения следует признать методом профилактики и лечения ВЖТ.

Природа описываемого синдрома определяет интерес к эффективности применения противовоспалительных средств. Еще в 1876 г. Ebstein описал исчезновение симптомов сахарного диабета при применении больших доз салицилата натрия. Современными методами подтверждено уменьшение ИР и снижение гипергликемии под действием салицилатов и показано, что эти эффекты обусловлены угнетением фактора транскрипции NF-κB. Особенно убедительно значение воспаления доказывается фактом снижения гипергликемии у лиц СД2 при ингибировании ИЛ-1 человеческим рекомбинантом этого воспалительного цитокина. Аналогичные эффекты наблюдали при применении антител к ФНОα (напр., инфликсимаба). В силу необходимости больших доз и выраженных побочных эффектов противовоспалительные препараты не нашли практического применения при лечении СД2 и других последствий ВЖТ.

Особый интерес вызывает противовоспалительная эффективность препаратов, давно и широко использующихся для лечения СД2 и атеросклероза. Оказалось, что метформин, глитазоны (пиоглитазон, розиглитазон), производные сульфонилмочевины, статины снижают уровень ИЛ-6, ФНОα, С-РБ и лейкоцитов в крови больных, угнетают активность окислительного стресса, NF-κB и внутриклеточных киназ у экспериментальных животных. Обсуждается как не-

посредственное противовоспалительное действие этих препаратов, так и опосредованное — за счет улучшения углеводного и жирового обмена. Действие этих препаратов на морфологические параметры ВЖТ практически не исследовалось.

Таким образом, исследования последних лет выявили наличие хронического ВЖТ и показали, что оно ответственно за наиболее важные и известные заболевания, ассоциированных с ожирением. Патогенетическое значение ВЖТ для развития основных заболеваний современности — атеросклероза, МС, СД2, ожирения, артериальной гипертензии и, возможно, злокачественных новообразований, бронхиальной астмы, аутоиммунных заболеваний, обосновывает его выделение как особого патологического процесса, который можно обозначить как синдром хронического воспаления жировой ткани.

Список литературы

1. **Шварц В.** Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, №4. — С. 44—49.
2. **Шварц В.** Воспаление как фактор патогенеза инсулинрезистентности и сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. — 2009. — №10. — С. 74—80.
3. **Шварц В.** Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, №1. — С. 38—44.
4. **Шварц В.** Воспаление жировой ткани и атеросклероз // Кардиология. — 2009. — Т. 49, №12. — С. 80—86.
5. **Шварц В.** Жировая ткань как орган иммунной системы // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, №4. — С. 3—10.